MARIA CRISTINA GUERRA PASSARELLI

**Reações adversas a medicamentos em uma
população idosa hospitalizada**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Patologia

Orientador: Prof. Dr. Wilson Jacob Filho

**SÃO PAULO
2005**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Passarelli, Maria Cristina Guerra

Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada /
Maria Cristina Guerra Passarelli. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Patologia.

Área de concentração: Patologia.

Orientador: Wilson Jacob Filho.

Descritores: 1.IDOSO 2.HOSPITALIZAÇÃO 3.REVISÃO DE USO DE
MEDICAMENTOS 4.SISTEMAS DE NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES
ADVERSAS A MEDICAMENTOS 5.FATORES DE RISCO

USP/FM/SBD-118/05

Este trabalho é dedicado a meus pais,
Valderes e Luiz Carlos, que, com seu
exemplo de amor, fé e honestidade,
inspiraram toda a minha vida.

*No fim do túnel havia uma luz.
No começo, eu.*

*Nem o frio, a sede ou o temor
Me fizeram desistir*

*De alcançar a luz e, com ela,
Adentrar em outro túnel.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Wilson Jacob Filho, que confiou em mim e me orientou passo a passo ao longo deste trabalho, vindo a tornar-se também um amigo querido.

À Profa. Dra. Gun Bergsten-Mendes, que, com carinho, dedicação e sabedoria, introduziu-me ao estudo da Farmacovigilância.

À Dra. Marcia Ferreira da Costa e ao Prof. Dr. Daniel Rinaldi dos Santos, responsáveis pela avaliação e tratamento dos pacientes que fizeram parte deste estudo, pelo apoio, amizade e interesse constantes.

À Dra. Noemia Conceição Gil e ao Dr. Nelson Francisco da Costa, da diretoria clínica do Centro Hospitalar de Santo André, pelo apoio na execução deste trabalho.

À minha querida secretária, Vera Lucia dos Santos Pereira, pela inestimável ajuda recebida.

Ao Nivaldo Granado, farmacêutico-bioquímico do Serviço de Diagnósticos Complementares, pelo empenho e apoio na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Auro Del Giglio e ao Prof. Dr. Ivo Carelli Filho, pela amizade, carinho e extrema dedicação profissional ao longo destes anos.

À Dra. Berta Monica Napchan e à Dra. Marisa Lima Carvalho, por terem me convidado a participar do Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, onde adquiri o conhecimento indispensável à execução deste estudo.

A todos os membros antigos e atuais da equipe do Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, pelo incentivo, interesse e amizade.

Ao Prof. Dr. Albert Figueras, pelas críticas construtivas.

À Carmen Saldiva de André e ao Paulo Afonso de André, por todo o cuidado, paciência e dedicação na realização da análise estatística.

A toda a equipe da enfermagem de Clínica Médica, pela parceria e cooperação.

Ao Prof. Dr. Monir Hanania, por ter me convidado a ingressar na Disciplina de Medicina Interna e Propedêutica da Faculdade de Medicina do ABC, pelo apoio e confiança.

À Dra. Elvira Dancini, amiga querida, pelo interesse e incentivo.

Ao Dr. Renato De Mingo, pelo carinho e cumplicidade de tantos anos.

Aos meus queridos irmãos e cunhados, pelo apoio, incentivo e amor.

À Marina, ao Vitor e à Helena, por serem fonte constante de tanta alegria.

E a Deus, por todas as graças recebidas.

Sumário

Resumo

Summary

Introdução 1

Objetivos 26

Métodos..... 28

Resultados 33

Discussão 40

Conclusões 57

Recomendações..... 59

Instrumento para previsão de RAM em idosos 64

Anexos 67

Referências..... 91

Apêndice : Artigo submetido à Drugs & Aging

Resumo

Passarelli MCG. *Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005, 110p.

Esta pesquisa teve como objetivos avaliar a prevalência de reações adversas a medicamentos (RAM) em uma população idosa hospitalizada, descrever as reações mais comuns e os principais medicamentos envolvidos, e determinar os fatores de risco implicados no aparecimento de tais reações. Foram avaliados 186 idosos admitidos na enfermaria de Clínica Médica de um hospital-escola por um método de busca ativa de reações adversas a medicamentos. O grau de probabilidade de cada reação adversa foi determinado pelo algoritmo de Naranjo. A idade média dos pacientes estudados foi de $73,66 \pm 9,15$ anos e o número médio de medicamentos prescritos para cada paciente durante a internação foi de $10,9 \pm 5,9$. Encontraram-se 199 RAM, com média de 1,07 por paciente. Para 11,3% dos idosos, a RAM constituiu a própria causa da internação; para 17,2%, a RAM estava presente à internação, mas não como causa, e 46,2% apresentaram RAM durante a hospitalização. A RAM mais comum como causa da internação foi a intoxicação digitalica, enquanto a hipocalemia foi a RAM mais freqüente nas outras duas situações. Os medicamentos mais prevalentes envolvidos nas RAM foram o captopril, a furosemida e a hidrocortisona. A maioria (91%) das RAM foi do tipo A, relacionadas às propriedades farmacológicas dos medicamentos. Conforme um modelo de regressão logística múltipla, foram considerados fatores de risco significativos para o aparecimento de RAM o número de diagnósticos (RC=1,41 com IC 95%: 1,06-1,86), o número de medicamentos (RC=1,10 com IC 95%: 1,03-1,17) e o uso de medicamento inapropriado para idosos (RC=2,32 com IC 95%: 1,17-4,58). O emprego de medicamentos inapropriados foi significativamente menor nos idosos de 80 anos ou mais em relação aos demais idosos. Concluiu-se que houve prevalência importante de RAM em idosos hospitalizados, encontrando-se como fatores de risco significativos o número de diagnósticos, o número de medicamentos e o uso de medicamento considerado inapropriado. Os autores propõem recomendações para a execução de prescrições mais adequadas para idosos e um instrumento de previsão de RAM nessa população.

Abstract

Passarelli MCG. *Adverse drug reactions among an elderly hospitalized population* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2005. 110p.

The purpose of the present study was to evaluate the prevalence of adverse drug reactions (ADR) among an elderly hospitalized population, to describe the most common adverse reactions and the principal drugs involved, and to determine the risk factors implicated in the appearance of such reactions. The subjects were 186 elderly people admitted to the internal medicine infirmary of a teaching hospital, who were assessed by a method for actively searching for adverse drug reactions. The degree of probability for each adverse reaction was determined using the Naranjo's algorithm. The average age of the patients studied was 73.66 ± 9.15 years and the average number of drugs prescribed for each patient was 10.9 ± 5.9 . A total of 199 adverse reactions were found: an average of 1.07 per patient. For 11.3% of the patients, the ADR was the cause of the hospitalization; for 17.2% the ADR was present upon hospitalization, but not as the cause; and for 46.2% an ADR was presented during hospitalization. The most common ADR as the cause of the hospitalization was digitalis toxicity, while hypokalemia was the ADR most prevalent in the other situations. The drugs most involved in the ADR were captopril, furosemide, and hydrocortisone. By means of a multiple logistic regression model, the following were considered to be significant risk factors for the appearance of ADR: the number of diagnoses (OR=1.41; 95% CI: 1.06-1.86), the number of drugs (OR=1.10; 95% CI: 1.03-1.17), and the use of a drug that is inappropriate for the elderly (OR=2.32; 95% CI: 1.17-4.58). The use of inappropriate drug was significantly lower in the very old comparing with the other elderly. We concluded that significant prevalence of adverse drug reactions was found among hospitalized elderly people. The risk factors associated with these were the number of diagnoses, the number of drugs and the use of a drug considered to be inappropriate. The authors recommend some steps for prescribing more accurately for the elderly, along with the use of a reliable device for predicting ADR in this population.

Introdução

As reações adversas a medicamentos (RAM) são tão antigas quanto a própria Medicina. Já em 940 AC, na *Odisséia*, Homero alertava para os riscos inerentes ao tratamento farmacológico, referindo-se aos medicamentos então disponíveis da seguinte forma: “muitos são excelentes, mas podem também ser fatais”. Algum tempo depois, Hipócrates (460-370 AC) advertiu: “não cause dano” e Rhazes (860-932) recomendou: “se medicamentos simples são efetivos, não prescreva medicamentos compostos”. A Paracelsus (1493-1541), considerado o pai da toxicologia, é atribuída a célebre frase: “tudo é veneno, nada é isento de veneno; é a dose que faz com que alguma coisa não seja veneno”. Em outras palavras: não há medicamentos completamente seguros.

Talvez a primeira descrição elegante e definitiva de uma reação adversa a um medicamento tenha sido a de William Withering, sobre a toxicidade digitálica, em 1785: “o medicamento, quando administrado em doses elevadas e rapidamente repetidas, leva a náuseas, vômitos, tonturas, embaçamento visual, visualização de objetos nas cores amarela e verde, lentificação do pulso, sudorese fria e até mesmo síncope e óbito”^[1].

Define-se por reação adversa a resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em associação a doses normalmente empregadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação de uma função fisiológica^[2], excluídos os casos de falha

terapêutica^[3]. As reações adversas determinam índices importantes de morbidade e mortalidade, acometendo 10 a 20% de todos os pacientes hospitalizados^[4], constituindo a própria causa das admissões hospitalares em 3 a 6% dos pacientes de todas as idades^[5-8] e em 3 a 24% da população idosa^[9], já tendo sido consideradas a quinta causa de óbito nos Estados Unidos^[10], além de prolongar a internação e aumentar seus custos^[11-13].

É fundamental para o diagnóstico das reações adversas estabelecer uma relação causal entre o evento observado e o medicamento suspeito, o que até hoje permanece subjetivo e depende em grande parte da experiência e do conhecimento teórico do profissional envolvido. A partir do final da década de 70, vários métodos, a maioria algoritmos, foram desenvolvidos com o objetivo de determinar a relação entre o medicamento e a reação^[14-18]. Embora tais algoritmos apresentem algumas diferenças entre si, todos se caracterizam por uma estrutura básica comum, composta de questões que avaliam as circunstâncias associadas ao uso do medicamento e ao aparecimento da reação. As respostas a essas questões são convertidas em um padrão da probabilidade de aquele evento ter sido efetivamente provocado pelo medicamento. Os aspectos essenciais a esclarecer mediante a aplicação dos algoritmos são os seguintes:

- seqüência cronológica: avaliação do tempo transcorrido entre o uso do medicamento e o aparecimento da reação e principalmente a confirmação do início do uso precedendo o início do quadro suspeito;
- plausibilidade farmacológica: análise das propriedades farmacológicas do medicamento e se estas poderiam explicar o evento considerado; existência na literatura de relatos prévios descrevendo aquela reação;

- efeito da retirada do medicamento suspeito: determinação da evolução da reação após a suspensão do medicamento;
- efeito da reintrodução do medicamento suspeito: comprovação do reaparecimento da reação após a reintrodução do medicamento, quando cabível;
- existência de causa alternativa: investigação quanto a possíveis causas alternativas do evento suspeito que não o medicamento^[19].

Para este estudo optou-se pela aplicação do algoritmo de Naranjo^[16], de ampla utilização em estudos semelhantes^[20-30], método também empregado no Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, detentor de uma das maiores experiências nacionais no assunto. Esse algoritmo está descrito na tabela 1 dos anexos. Conforme a pontuação obtida, as reações adversas podem ser classificadas como definidas (≥ 9 pontos), prováveis (5 a 8), possíveis (1 a 4) e duvidosas (< 1).

De acordo com a terminologia da Organização Mundial da Saúde para RAM^[31], reação adversa definida seria todo evento clínico, inclusive uma alteração laboratorial, que ocorresse após um período de tempo compatível em relação à administração do medicamento suspeito, não explicável por doenças concomitantes ou pelo uso de outros medicamentos, cuja resposta à suspensão do medicamento fosse clinicamente plausível, e que reaparecesse com a readministração do medicamento após a sua suspensão. Segundo essa terminologia, seria considerado provável todo evento clínico ou laboratorial que guardasse uma relação de tempo razoável entre a administração do medicamento

suspeito e seu aparecimento, sem atribuição possível a doenças clínicas subjacentes ou a outros medicamentos, e que respondesse à suspensão do medicamento. Já os chamados eventos possíveis, embora guardando uma seqüência cronológica compatível, poderiam ser justificados por outras causas além do medicamento suspeito, enquanto nos duvidosos a própria relação temporal nem sempre é bem estabelecida.

As reações adversas são classificadas conforme seu grau de seriedade em sérias — que correspondem às que põem a vida em risco, prolongam a internação ou lhe constituem a causa ou determinam seqüelas permanentes ou significativas — e não-sérias^[31]. Quanto ao mecanismo, classificam-se em A — bem mais comuns e as mais prevalentes em idosos, esperadas, dose-dependentes e relacionadas aos próprios efeitos farmacológicos dos medicamentos — e B — mais raras e associadas a uma elevada proporção de morbidade e mortalidade, sem dependência da dose ou das propriedades farmacológicas conhecidas dos medicamentos, freqüentemente imunomediadas ou de base genética^[32]. Torna-se pertinente esclarecer que se considera idoso todo paciente com 60 anos ou mais porque, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), essa idade corresponde ao início da velhice em países em desenvolvimento^[33].

A partir do final da década de 60, vários autores passaram a relatar que a incidência de reações adversas a medicamentos aumenta com o avançar da idade^[5,34-37]; no entanto, mais que uma conseqüência da senescência isolada, a elevada freqüência de RAM no idoso deve ser atribuída a outras características dessa população, principalmente o alto consumo de medicamentos, a presença de múltiplas doenças crônicas e as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas

próprias do envelhecimento^[20,38-41]. Vários outros fatores de risco para RAM já foram citados na literatura, como sexo, uso de álcool, história de reação adversa prévia, longa duração da internação, insuficiência hepática e renal, fragilidade, história de quedas, tipo de doença, tipo de medicamento, interações medicamentosas, doses empregadas e uso de medicamento considerado potencialmente inapropriado para idosos. Todos serão descritos a seguir, com suas respectivas fontes bibliográficas.

Farmacocinética e farmacodinâmica

O fenômeno clínico essencial a considerar na terapia medicamentosa dessa população corresponde ao fato de uma dada dose de um dado medicamento ser capaz de produzir no paciente idoso uma resposta diferente, e por vezes inesperada, daquela observada em um paciente jovem do mesmo sexo e de peso similar, o que seria justificado pelas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias do envelhecimento^[42]. Tais alterações proporcionam a base teórica que justifica a maior suscetibilidade a reações adversas observada em idosos^[43].

Farmacocinética

Ao empregar qualquer tipo de medicamento no idoso, é preciso considerar suas características de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, ou seja, sua farmacocinética, que pode ser definida como “o que o organismo faz com o fármaco”^[44]. Dos quatro componentes da farmacocinética, todos menos a absorção, como se verá a seguir, parecem substancialmente dependentes da idade^[43].

Absorção

A maioria dos medicamentos é administrada por via oral e absorvida no trato digestório, que sofre determinadas alterações próprias do processo de envelhecimento, tais como:

- diminuição do número de células de absorção das mucosas e alteração das características dessas células, que perdem parte dos cílios, levando a uma redução da área total de absorção;
- diminuição da motilidade do trato digestório, acarretando aumento do tempo de esvaziamento gástrico e redução do trânsito intestinal;
- diminuição do volume e do teor de HCl da secreção gástrica, com conseqüente elevação do pH gástrico;
- diminuição do fluxo sangüíneo do trato digestório.

Apesar de todas essas alterações, a absorção de medicamentos não é significativamente alterada com o envelhecimento e é, portanto, o fator menos importante da farmacocinética, desde que a mucosa gástrica esteja intacta. Há, no entanto, patologias gastrointestinais que podem alterar a absorção, das quais a mais freqüente no idoso é a moléstia diverticular, além de estenose pilórica, enterite regional, gastrectomia, síndrome de má absorção e pancreatite. Existe ainda a possibilidade de determinados medicamentos afetarem a absorção de outros, conforme o clássico exemplo dos antiácidos que levam à diminuição da absorção da digoxina, da tetraciclina e da cimetidina^[42,45-46].

Distribuição

Depois de absorvido, o medicamento passa à circulação sistêmica e é distribuído a outras partes do corpo. O processo de envelhecimento leva a determinadas modificações da composição corporal que influenciam diretamente na distribuição, tais como:

- o aumento da porcentagem de gordura de 15% aos 25 anos para 30% aos 75 anos, podendo chegar a 45% nas mulheres, resultando em incremento do volume de distribuição e contribuindo para a elevação da meia-vida de fármacos lipossolúveis, como os benzodiazepínicos;
- a diminuição da porcentagem total de água em até 20% com o envelhecimento e a conseqüente redução do volume de distribuição dos medicamentos hidrossolúveis como, por exemplo, a digoxina e os antibióticos aminoglicosídeos.

A distribuição de grande parte dos fármacos dá-se ligada a proteínas plasmáticas, sendo a fração livre aquela disponível para difundir-se do plasma para os órgãos efetores. Assim, sabe-se que fármacos ácidos são transportados ligados à albumina e os básicos à α 1-glicoproteína ácida. A queda da albumina em idosos saudáveis é insignificante, mas pode chegar a diminuir de 15 a 20% nos desnutridos e portadores de múltiplas doenças crônicas, casos em haveria aumento da fração livre dos fármacos que se ligam à albumina, como salicilatos, barbitúricos, fenitoína, warfarina, aminofilina. Já os níveis da α 1- glicoproteína ácida, considerada uma proteína da “fase aguda”, mostram-se elevados exatamente durante doenças agudas, como infarto do miocárdio e

tromboembolismo pulmonar, quando diminuiria a fração livre dos fármacos que têm esse tipo de afinidade como, por exemplo, a lidocaína e o propranolol. À medida que vai ocorrendo remissão da fase aguda da doença, há estabilização dos níveis séricos desses fármacos; no entanto, não há documentação suficiente quanto a esses eventos para que se acredite que os mesmos tenham significância clínica expressiva^[42,47-49].

Metabolismo

Entre os 30 e os 70 anos, há diminuição de até 40% do tamanho do fígado e de até 35% do fluxo sanguíneo hepático, o que pode levar ao comprometimento do metabolismo de fármacos fluxo-dependentes, como o propranolol e os nitratos. Há diminuição da capacidade hepática de metabolizar fármacos, que é variável individualmente e conforme o fármaco. Além de estar associado ao envelhecimento, acredita-se que esse declínio guarde relação com outros fatores, como hereditariedade e hepatopatias em geral. A produção e a atividade das enzimas hepáticas podem ainda ser influenciadas por fatores como dieta, café, álcool e tabagismo.

O envelhecimento está associado a uma queda de 20 a 40% da atividade do citocromo P-450, responsável pelo metabolismo oxidativo, que corresponde a uma das reações da fase 1. Decorre daí que os fármacos que sofrem metabolismo oxidativo apresentariam diminuição do mesmo com o envelhecimento, servindo de exemplos diazepam, alprazolam, clordiazepóxido, quinidina, aminofilina e propranolol. A meia-vida do diazepam, por exemplo, passa de 24h no indivíduo

jovem para cerca de 90h no idoso. É indispensável esclarecer, no entanto, que o funcionamento propriamente dito do citocromo P-450 não parece sofrer alterações significantes com o envelhecimento e que é a redução da massa hepática e do fluxo sanguíneo hepático que indiretamente leva ao comprometimento da sua atividade. Convém salientar ainda que a redução do metabolismo decorrente do envelhecimento em geral importa menos que a grande variação interindividual na biotransformação de fármacos devida a outros fatores como, por exemplo, a genética^[45,50-51].

Já as reações da fase 2, correspondentes ao metabolismo por conjugação, mostram pouca ou nenhuma alteração com o envelhecimento, sendo a isoniazida, o oxazepam e o lorazepam alguns dos fármacos com esse tipo de metabolismo^[50].

Excreção

O rim é considerado um dos órgãos mais sensíveis ao processo de envelhecimento. Mesmo o rim normal, sem nefropatia, sofre modificações involutivas expressivas, tanto anatômicas como funcionais. Há perda de aproximadamente 40% do parênquima renal e a massa renal total recua de 250 a 270g aos 20 anos de idade para cerca de 200g ou menos aos 80 anos. Sabe-se que o número total de néfrons de um neonato gira em torno de 2 milhões e que há uma perda diária de 40 deles já a partir dos primeiros meses de idade, que continua por toda a vida. Observa-se ainda hialinização de 20 a 30% dos glomérulos, principalmente no córtex, acarretando diminuição da capacidade total de filtração glomerular, que pode cair cerca de 9% por década a partir dos 30 anos de idade.

O fluxo plasmático renal reduz-se em até 50% entre os 40 e os 90 anos, correspondendo a uma perda aproximada de 10% por década nesse período.

Devido a todas essas alterações, por volta dos 70 anos um indivíduo pode apresentar diminuição de até 40 a 50% da função renal, mesmo na ausência de doença. A consequência desses eventos com relação à farmacocinética seria o efeito prolongado dos fármacos de excreção renal, uma vez que sua eliminação está reduzida^[49,52]. Desse modo, tem-se que um dos princípios básicos da prescrição para indivíduos idosos é a necessidade de ajustar as doses de todos os fármacos eliminados pelos rins, usando para isso o valor do *clearance* de creatinina. Cumpre lembrar que o valor isolado da creatinina não é bom parâmetro para o cálculo desse ajuste, justamente devido à diminuição da massa magra característica do envelhecimento, conforme já comentado. Uma fórmula muito utilizada para estimar o *clearance* de creatinina endógena é a proposta por Cockroft e Gault^[53]:

$$\text{clearance de creatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ se mulher})$$

Farmacodinâmica

A melhor definição de farmacodinâmica seria “o que o fármaco faz com o organismo”^[44]. Enquanto as alterações farmacocinéticas próprias do envelhecimento são bem conhecidas, não há muita informação concernente às alterações farmacodinâmicas. É relativamente simples o estudo de variáveis como a concentração de fármacos no sangue ou na urina, mas ainda não há métodos perfeitamente válidos de avaliação dessas respostas.

A resposta dos tecidos à ação de um agonista farmacológico, isto é, a farmacodinâmica, depende do número de receptores, da afinidade do fármaco pelos receptores, do acoplamento intracelular estímulo-resposta e da ativação de mecanismos efetores. O resultado final depende ainda da resposta homeostática do organismo ao efeito farmacológico desencadeado pelo agonista^[49].

Receptores

O envelhecimento resulta em diferentes respostas para a mesma concentração de um fármaco em idosos em relação a jovens. A seguir, serão descritos exemplos de alterações de receptores com o envelhecimento.

- receptores muscarínicos da acetilcolina no sistema nervoso central: existiria redução de cerca de 15% com o envelhecimento, fato já comprovado em animais de experimentação, prejudicando a neurotransmissão colinérgica e levando à diminuição da memória;
- receptores renais do paratormônio: também estão diminuídos no idoso, com prejuízo para a conversão da forma inativa da vitamina D à forma biologicamente ativa;
- receptores β -adrenérgicos do miocárdio: sofrem pequena redução em decorrência do processo de envelhecimento, mas suas características se alteram (perdem a habilidade em ativar a adenilciclase), fato em hipótese responsável pela conhecida diminuição da responsividade miocárdica às catecolaminas, própria do indivíduo idoso;

- receptores α 1-adrenérgicos dos hepatócitos: apresentam queda de cerca de 40% com o envelhecimento, sem alteração, entretanto, da α -estimulação da glicogenólise, o que leva a acreditar que existam receptores de reserva no fígado, correspondendo àquilo que se costuma chamar de reserva funcional do idoso^[46].

Homeostase

Acredita-se que a aparente sensibilidade aumentada a vários fármacos observada no processo de envelhecimento seja decorrente do declínio de certas funções orgânicas, a saber:

- alterações na função do sistema nervoso central: o suprimento sanguíneo cerebral pode estar comprometido por aterosclerose do sistema vertebral e carotídeo, contribuindo para a perda neuronal e para modificações da sensibilidade a fármacos de ação central, como benzodiazepínicos e antidepressivos;
- alterações na resposta reflexa: a sensibilidade e a responsividade do reflexo barorreceptor diminuem com o envelhecimento, razão por que os idosos podem desenvolver hipotensão ortostática em associação ao uso de fármacos como diuréticos, antagonistas de canais de cálcio e anti-hipertensivos em geral;
- alterações na função do sistema renina-angiotensina-aldosterona: sabe-se que os níveis plasmáticos de renina e aldosterona sofrem uma queda com o envelhecimento, tanto os níveis basais como aqueles em resposta

- a alterações de volume, o que estaria relacionado à diminuição da inervação simpática das células justa-glomerulares. A consequência farmacodinâmica seria uma alteração da resposta a fármacos como diuréticos e inibidores da enzima conversora;
- alterações na termorregulação: também está prejudicada devido ao processo de envelhecimento, que favorece a hipotermia. Podem ainda desencadeá-la vários fármacos psicoativos freqüentemente prescritos para idosos, não apenas como resultado de seu efeito farmacológico direto, mas também indireto, na medida em que tais fármacos reduzem a mobilidade e o nível de consciência. Medicamentos como barbitúricos, benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos podem reduzir a temperatura corporal^[42,54].

Alto consumo de medicamentos

De todos os fatores que influenciam a suscetibilidade a reações adversas, a terapia com múltiplos medicamentos tem sido o mais consistentemente implicado^[6,9,40,55]. Há uma relação exponencial entre o número de medicamentos empregados e a probabilidade de RAM, independentemente da classe terapêutica desses medicamentos e das doenças de base dos pacientes. De fato, acredita-se que o número absoluto de medicamentos corresponda à única variável verdadeiramente independente^[41]. O uso de vários medicamentos é um achado freqüente na população idosa, observando-se uma média por paciente de 2 a 6 medicamentos com prescrição médica e de 1 a 3 sem prescrição^[56], enquanto

idosos hospitalizados receberiam em média 8 medicamentos diferentes durante a internação^[57]. A incidência das reações adversas pode variar de 4% nos pacientes que usam 1 a 5 fármacos a 24% naqueles que recebem mais de 10^[58]. É indispensável acrescentar que o uso de múltiplos medicamentos também aumenta o risco de interações medicamentosas^[59-62].

Alta prevalência de doenças crônicas

Sabe-se que cerca de 80% dos idosos apresentam pelo menos uma doença crônica, ao passo que 40% chegam a apresentar duas ou mais^[37]. Essa elevada prevalência de enfermidades tem sido descrita por vários autores como outro fator de risco para RAM^[39,41,63-67]. Um estudo multicêntrico italiano que envolveu mais de 9000 pacientes demonstrou que mais de 4 diagnósticos ativos predispõe ao aparecimento de reações adversas^[20]. Além do número, até o tipo das doenças poderia indiretamente levar a RAM, uma vez que há enfermidades para as quais a terapia com múltiplos medicamentos é altamente provável, como as psiquiátricas e as do sistema cardiovascular^[5].

Vale acrescentar que alguns autores chegaram a caracterizar indivíduos idosos portadores de múltiplas comorbidades como idosos frágeis, descrevendo a própria fragilidade como fator de risco para RAM^[9,22,68].

Insuficiência hepática e renal

Acredita-se que determinadas doenças predisporiam a RAM por afetarem primariamente os órgãos de absorção, metabolismo e excreção; entre elas se

incluiriam até mesmo as disproteinemias, por comprometerem o transporte dos medicamentos^[5]. Já pacientes com disfunção renal ou hepática teriam um risco substancialmente maior de desenvolver reações adversas a medicamentos eliminados por esses órgãos^[69]. Vários autores descreveram taxas de RAM significativamente superiores em pacientes com comprometimento da função renal^[24,67,70-72], embora outros não tenham observado a mesma associação^[20,34,73]. Encontraram-se apenas dois trabalhos que avaliaram a insuficiência hepática como preditor de RAM: um mostrando correlação positiva^[74], ao contrário do outro, no qual isso não foi observado^[72].

Sexo

Boa parte dos autores consultados descreveu uma taxa significativamente maior de RAM em pacientes do sexo feminino^[9-10,12,30,34-35,72,75-79], enquanto outros não constatarem diferenças entre os sexos^[20,23,80-85]. Razões para essa aparente vulnerabilidade feminina permanecem desconhecidas, embora possa haver relação com o elevado número de medicamentos consumidos pelas mulheres^[86].

Álcool

O uso de álcool tem sido considerado outro fator de risco para o desenvolvimento de RAM^[9,20]. O álcool pode afetar adversamente a absorção, a distribuição, o metabolismo e os efeitos de medicamentos freqüentemente prescritos para idosos. As principais consequências adversas associadas à

ingestão simultânea de álcool e medicamentos de ação no sistema nervoso central corresponderiam ao aumento do nível sérico desses medicamentos e à sedação excessiva^[9]. Por outro lado, certos autores não encontraram relação entre o uso de álcool e o aparecimento de RAM^[63,83].

História de RAM prévia

O risco de um paciente desenvolver RAM é maior quando há história prévia de RAM^[34,63,70-72,87-88], o que independe da natureza da reação prévia ou da futura^[41]. De fato, pacientes com história de RAM são predispostos a apresentar outra RAM durante a hospitalização, mas quase sempre a um fármaco diferente daquele responsável pela RAM anterior^[70]. Um dos autores pesquisados chegou mesmo a descrever taxas 2 a 3 vezes maiores de RAM para pacientes com história prévia em relação a pacientes que nunca apresentaram RAM^[21]. Não obstante, houve autores que não consideraram RAM prévia como fator de risco^[79,89].

Longa duração da internação

Longas permanências hospitalares estão associadas a maior risco de RAM^[35,87], o que poderia ser justificado pela maior oportunidade para o uso de medicamentos. A permanência hospitalar por prazo superior a 14 dias eleva significativamente o risco de RAM^[20]. Há que considerar, no entanto, que nem sempre é simples determinar se o longo período de internação foi fator predisponente para RAM ou se foi a própria RAM que prolongou a internação.

História de quedas

Há poucos dados na literatura sobre a relação entre RAM e uma história prévia de quedas. Dos três autores encontrados que estudaram o assunto, um deles descreveu a história de quedas como fator de risco significativo para RAM^[83], outro observou que RAM foram mais freqüentes em pacientes com antecedente de quedas, mas sem significado estatístico^[68], enquanto o terceiro não considerou esse fator como preditivo para RAM^[20]. Aventa-se até a possibilidade de a história de quedas apresentar associação indireta com o aparecimento de RAM, uma vez que pacientes frágeis estão mais sujeitos a quedas e a fragilidade tem sido caracterizada como fator predisponente para RAM^[68].

Doses

A questão das doses como fator de risco para RAM guarda uma óbvia relação com o tipo de mecanismo da reação, se A ou B. No caso das reações do tipo B, já descritas, a dose empregada não desempenha papel algum, uma vez que tais reações não estão associadas às propriedades farmacológicas dos medicamentos e são consideradas dose-independentes. Já as reações do tipo A, as mais comuns em idosos, são dose-dependentes e, portanto, teoricamente mais prevalentes e severas quando se empregam doses maiores. No entanto, há controvérsias entre os achados dos autores que se referiram à dose dos medicamentos: enquanto existem relatos de risco aumentado de RAM conforme a dose^[20,24,90], outros descreveram que a dose prescrita não alterou a probabilidade de reação adversa^[63], havendo mesmo quem afirmasse que os

efeitos indesejáveis dos medicamentos relacionam-se mais ao número de medicamentos administrados que à dose de cada um deles^[70].

Tipo de medicamento e uso de medicamento inapropriado

Acredita-se que certas classes de medicamentos são mais propensas a provocar reações adversas que outras. Antibióticos, anticoagulantes, hipoglicemiantes, antineoplásicos, antiinflamatórios não-hormonais e medicamentos de ação no sistema cardiovascular são responsáveis por 60% das RAM que levam à hospitalização e por 70% das que ocorrem no hospital^[56]; agentes psicotrópicos também têm sido freqüentemente implicados com RAM^[40-41]. Embora todos esses medicamentos se encontrem entre os mais prescritos para idosos, vários deles são considerados pouco seguros, devido à sua estreita margem de segurança ou baixo índice terapêutico^[91]. Existiriam, portanto, medicamentos cujo risco potencial para idosos é superior ao seu provável benefício, o que deu origem ao conceito de medicamentos considerados potencialmente inapropriados para idosos e à conseqüente elaboração de listas daqueles que devem ser evitados nessa população^[92-95]. O uso de medicamentos inapropriados é considerado um dos fatores de risco mais importantes para reações adversas em idosos^[9,96-98]. Apesar disso, observou-se que, no final dos anos 80, quase 25% dos idosos norte-americanos usavam no mínimo um medicamento dessa relação de inapropriados^[99].

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas tanto podem ser consideradas como outro fator de risco para RAM como um tipo específico particularmente importante de RAM, porque quase sempre podem ser previsíveis, com base em relatos prévios e na compreensão das propriedades farmacológicas dos medicamentos envolvidos^[100]. Sabe-se que cerca de 7% das RAM correspondem a interações medicamentosas, cujo risco é maior em idosos e em pacientes em uso de múltiplos medicamentos^[60,101]. Uma interação de fármacos corresponde a uma alteração na magnitude ou na duração da ação de determinado medicamento devido à presença de outro, o que pode aumentar ou reduzir a eficácia de um ou de ambos, ou mesmo levar ao aparecimento de novo efeito, não observado com o uso isolado de qualquer dos medicamentos envolvidos^[102-103]. Estima-se em 30% o risco de interações em pacientes que usam dois medicamentos ou mais, taxa que sobe paralelamente à elevação do número de medicamentos^[37]: quando chegam a 8, o risco de interações pode atingir praticamente 100%^[101]. É necessário salientar, no entanto, que nem todas as interações resultam em eventos adversos. De fato, algumas interações são até desejáveis, como as que ocorrem entre vários fármacos usados simultaneamente para o tratamento da hipertensão arterial^[60]. Dentre as interações medicamentosas potenciais, de 3 a 5% cursam com repercussão clínica e são consideradas interações adversas^[62]. O tipo mais importante de interação medicamentosa adversa está associado ao uso de fármacos com toxicidade facilmente reconhecível e baixo índice terapêutico, ou seja, o nível sérico terapêutico é muito próximo ao nível tóxico^[103]. As interações podem ser farmacocinéticas ou farmacodinâmicas.

Interações farmacocinéticas modificando a absorção

Interações medicamentosas podem levar à diminuição da absorção de fármacos pelo trato digestório. A taxa de absorção de um fármaco pode ser reduzida pelo uso concomitante de outros como, por exemplo, os anticolinérgicos, que inibem a motilidade gástrica. Inversamente, fármacos como a metoclopramida, que incrementam a motilidade gástrica, podem elevar a taxa de absorção de outros que forem administrados simultaneamente. Há ainda medicamentos que formam quelatos e complexos com outros, alterando sua solubilidade e absorção. Agentes que transportam a digoxina no intestino, como antiácidos e a colestiramina, por exemplo, reduzem a extensão da sua absorção em 20 a 35%^[103].

Interações farmacocinéticas modificando a distribuição

Muitos fármacos são transportados através de ligações reversíveis a proteínas plasmáticas e freqüentemente competem pelos sítios de ligação. O fármaco com maior afinidade pela proteína carreadora poderá deslocar algum outro utilizado concomitantemente. A consequência farmacológica seria um aumento transitório da fração livre do fármaco deslocado do sítio de ligação, com sua rápida distribuição aos tecidos. Raramente esse tipo de interação leva a repercussões clínicas dignas de nota, já que a disponibilidade do fármaco não depende apenas dos sítios de ligação, mas também do metabolismo e da excreção. Como exemplo, tem-se que o uso concomitante de warfarina e ácido acetilsalicílico, que competem por proteínas plasmáticas, leva ao aumento do efeito anticoagulante da warfarina, efeito este que também estaria relacionado à inibição do metabolismo da warfarina^[104-105].

Interações farmacocinéticas modificando o metabolismo

A inibição e a indução do metabolismo dos fármacos representam alguns dos mecanismos mais importantes de interações medicamentosas, podendo haver tanto aumento como diminuição da ação de um fármaco como consequência desse tipo de interação. Há muitos exemplos de situações em que um medicamento interfere com o metabolismo de outro pela inibição do citocromo P450. Sendo a possibilidade de interações medicamentosas diretamente proporcional ao número de fármacos utilizados, é grande o risco apresentado pelos idosos. Sabe-se, por exemplo, que a cimetidina inibe o metabolismo da procainamida, o que resultaria em aumento da concentração plasmática do antiarrítmico até níveis considerados tóxicos. Outros fármacos podem ser similarmente afetados pela cimetidina, como os benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, teofilina, fenitoína e anticoagulantes orais. Sabe-se ainda que a indução enzimática hepática por um fármaco pode provocar a inativação de outro, de que são exemplos bem conhecidos a diminuição da eficácia da warfarina observada em associação ao uso de barbitúricos e a redução da efetividade dos bloqueadores de canal de cálcio em pacientes em uso de carbamazepina. Entretanto, em termos gerais, indivíduos idosos parecem ser menos sensíveis à indução enzimática por fármacos que pacientes mais jovens^[101,103].

Interações farmacocinéticas modificando a excreção

Durante a terapia com múltiplos fármacos, um deles pode afetar a excreção de outro, resultando no acúmulo deste e, portanto, de sua toxicidade.

Dentre os mecanismos aventados para explicar as interações medicamentosas em nível renal, o mais conhecido seria a competição pela excreção tubular, citando-se como exemplo o uso concomitante de digoxina e quinidina, resultando em um aumento na concentração plasmática da digoxina em mais de 90% dos pacientes, de tal modo que o *clearance* renal da digoxina pode ser reduzido de 40 a 50% paralelamente à administração regular de quinidina^[103]. Outro exemplo de interação que ocorre nos rins é o da hidroclorotiazida com o lítio, que se acompanha de aumento da reabsorção e da conseqüente toxicidade do lítio provocada pela acidificação da urina pelo diurético, uma vez que alterações do pH urinário podem aumentar ou diminuir a absorção tubular^[105].

Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas são as que ocorrem nos órgãos-alvo quando a ação de um fármaco no seu sítio é modificada por outro fármaco administrado simultaneamente, quer porque os fármacos agem nos mesmos sistemas de receptores, quer porque atuam nos mesmos sistemas fisiológicos por meio de sistemas de receptores diferentes. Embora interações farmacodinâmicas possam ser clinicamente significantes se resultarem em ineficácia terapêutica ou maior risco de toxicidade, a co-administração de medicamentos que interagem pode e deve ser feita quando necessária, desde que o paciente seja cuidadosamente monitorizado e a dosagem modificada adequadamente. Sua importância é ainda maior em pacientes idosos e em pacientes graves^[106]. As interações farmacodinâmicas podem resultar em

antagonismo, chamado de farmacológico se os fármacos atuarem nos mesmos receptores e de fisiológico se atuarem em receptores diferentes. Exemplos de antagonismo farmacológico: naloxona antagoniza o efeito farmacológico dos opióides; flumazenil antagoniza a ação dos benzodiazepínicos; atropina antagoniza a ação da acetilcolina endógena nos receptores muscarínicos; pancurônio antagoniza a ação da acetilcolina endógena nos receptores nicotínicos da junção neuromuscular. Exemplos de antagonismo fisiológico: efeito da adrenalina no choque anafilático; antagonismo do efeito anti-hipertensivo pelos antiinflamatórios não-hormonais.

Outras vezes as interações farmacodinâmicas resultam em sinergismo. Tal efeito pode ocorrer por serem co-administrados fármacos que têm o mesmo efeito farmacológico e atuam pelo mesmo mecanismo, como, por exemplo, a administração de mais de um antiinflamatório não-hormonal. O sinergismo pode ocorrer também por co-administração de fármacos com o mesmo efeito farmacológico final, mas diferentes mecanismos de atuação, como o uso simultâneo de codeína e paracetamol causando excessiva depressão do sistema nervoso central.

Um importante exemplo de interação farmacodinâmica com sinergismo por adição é a co-administração de medicamentos cujo efeito farmacológico, entre outros, é o bloqueio de receptores muscarínicos da acetilcolina, especialmente quando esta possibilidade é negligenciada por não constituir o efeito farmacológico principal, como é o caso dos anti-histamínicos H1, dos antipsicóticos, dos antidepressivos tricíclicos e de fármacos antiparkinsonianos. Sendo tais medicamentos muito utilizados pelos idosos, interações de grande

importância podem ser detectadas, de manifestações centrais de bloqueio muscarínico, como desorientação e perda da memória, a manifestações periféricas, como constipação e dificuldade urinária^[106].

Finalmente, é preciso lembrar que as reações adversas freqüentemente são subestimadas nos idosos, porque nem sempre se considera que virtualmente quaisquer sintomas ou sinais apresentados por esses pacientes, mesmo os mais vagos, podem estar associados à ação de um medicamento. Achados inespecíficos observados nessa população, como confusão mental, letargia, perda de peso, incontinência urinária e tendência a quedas de repetição podem ser indicativos de RAM^[91]. E a interpretação de uma reação adversa como outra condição médica pode levar à prescrição de uma medicação adicional, com seu próprio potencial para RAM, desencadeando o processo conhecido como *cascata iatrogênica*^[107]. Tais dados assumem ainda maior relevância quando se leva em conta que a maior parte das RAM é previsível e, portanto, prevenível^[12,40]. Considerando o aumento da expectativa de vida e o elevado consumo de medicamentos por parte dos idosos, seria de grande interesse a avaliação sistemática de todas as variáveis implicadas nas RAM nessa população, permitindo o planejamento futuro de estratégias direcionadas aos grupos de risco, visando à prevenção e ao controle precoce de tais reações.

Objetivos

- Determinar a prevalência de reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada em três diferentes situações: como causa da internação; diagnosticadas à internação, mas independentes da causa desta; diagnosticadas durante o período de internação;
- Caracterizar as reações adversas mais comuns;
- Determinar os principais medicamentos associados às reações adversas e suas respectivas doses;
- Caracterizar os fatores de risco implicados nessas reações.

Métodos

O estudo foi realizado no Centro Hospitalar Municipal de Santo André, São Paulo (hospital de ensino conveniado à Faculdade de Medicina do ABC), especificamente em 18 leitos da Enfermaria de Clínica Médica, divididos eqüitativamente entre pacientes de ambos os sexos, avaliando-se os pacientes internados nesses leitos independentemente da idade. Foram excluídos da pesquisa todos os pacientes em estado tão grave que impossibilitasse a coleta dos dados — como os entubados sob ventilação mecânica e/ou em estágios profundos de coma — bem como aqueles já internados em outros setores do hospital pelo menos 7 dias antes da admissão na Enfermaria de Clínica Médica, caso em que não havia condições para o diagnóstico exato das eventuais reações adversas ocorridas anteriormente. A duração do estudo foi de 640 dias, com início em setembro de 2002 e término em maio de 2004.

A pesquisadora atuou como observadora, sem influência alguma na escolha dos medicamentos empregados ou de suas doses. Cada paciente incluído na pesquisa foi avaliado diariamente a partir da data da internação, tendo-se preenchido um protocolo do qual constavam dados como idade, sexo, escolaridade, história de etilismo, antecedente de reação adversa prévia, diagnósticos, relação de todos os medicamentos utilizados antes e durante a internação com suas respectivas doses, relação de todos os exames complementares efetuados durante a internação, registro de todas as ocorrências e

complicações observadas durante a internação que pudessem ser interpretadas como reações adversas a medicamentos, data da internação e data da alta ou óbito. Quando necessário recorreu-se a familiares para a obtenção de alguns desses dados. Para os pacientes com 60 anos de idade ou mais, pesquisou-se ainda a história de quedas e avaliou-se o estado funcional pelo Índice de Katz ou Escala de Atividades da Vida Diária^[108]. O Índice de Katz consiste em um instrumento para a determinação do grau de autonomia e independência que quantifica a capacidade de execução das atividades básicas da vida diária. Também foi aplicado o Miniexame do Estado Mental (MEEM)^[109], com a finalidade de examinar a memória e as funções cognitivas. Na interpretação do MEEM, usaram-se as seguintes notas de corte: para analfabetos, 19; para 1 a 3 anos de escolaridade, 23; para 4 a 7 anos de escolaridade, 24; para mais de 7 anos de escolaridade, 28^[110].

Para o reconhecimento e diagnóstico das reações adversas, foi aplicado um método de farmacovigilância hospitalar conhecido como Busca Ativa^[111], mediante o qual se escolhe um grupo de pacientes teoricamente mais suscetíveis às reações — no caso os idosos —, que é acompanhado intensamente por um dado período com o objetivo de identificar as RAM. Este estudo, portanto, iniciou-se pela caracterização de todos os medicamentos utilizados por cada paciente, efetuando a partir daí uma ampla pesquisa com o objetivo de definir todas as potenciais reações adversas associadas a cada um dos medicamentos, para o que foram utilizados o Meyler's Side Effects of Drugs^[112] e o Micromedex Health Series^[113]. As descrições das reações foram obtidas em dois livros de texto específicos sobre o assunto^[114-115]. Assim, cada paciente foi avaliado

diariamente segundo a busca ativa ou intensiva de todas as reações que eventualmente viesse a apresentar, considerando como base para essa busca a relação dos medicamentos prescritos e as possíveis reações mais associadas a esses medicamentos. O uso sistemático da busca ativa possibilita minimizar a perda de reações adversas cuja conexão com medicamentos seja menos conhecida.

Cada possível RAM foi avaliada conforme seu grau de probabilidade segundo a escala de Naranjo, sendo consideradas apenas as reações definidas e prováveis. As reações identificadas foram classificadas conforme seu grau de seriedade em sérias e não-sérias e, conforme o seu mecanismo, em A e B.

Todos os medicamentos empregados foram caracterizados como inapropriados ou não, conforme os critérios de Beers — em sua versão atualizada de 2003^[95]. Convém esclarecer que os medicamentos foram considerados inapropriados independentemente de diagnósticos de base ou condições mórbidas associadas.

Mensuraram-se ainda as doses de cada medicamento empregado pela população avaliada, utilizando para o cálculo dessas doses a unidade denominada *dose diária definida*, ou DDD, que corresponde à dose diária de manutenção para a principal indicação daquele medicamento em adultos^[116-117] e é recomendada pela Organização Mundial da Saúde como a unidade de medida de eleição para estudos de utilização de medicamentos. A DDD de cada medicamento prescrito foi obtida mediante consulta ao “Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index with Defined Daily Doses”(ATC)^[118] de 2000 e a seus adendos de 2001, 2002 e 2003.

Análise estatística

Procedeu-se a uma análise descritiva construindo, para as variáveis quantitativas, tabelas com médias, desvios-padrão, valores mínimo e máximo e, para as variáveis qualitativas, tabelas com as distribuições de frequências e porcentagens.

As comparações entre as médias foram feitas segundo técnicas de análise de variância ou teste *t-Student*, observando se as variâncias eram ou não iguais e a normalidade dos dados. Comparações de proporções foram feitas por meio do teste Qui-quadrado.

A determinação de fatores de risco para a ocorrência de RAM foi realizada por meio do ajuste de um modelo de regressão logística múltipla, com a adoção do método *stepwise* para a seleção das variáveis.

O programa utilizado foi o Minitab, versão 14.0.

Resultados

Dos 736 pacientes internados durante o período do estudo, 353 foram excluídos por diferentes motivos:

- 279 por terem permanecido internados em outros Serviços do hospital por no mínimo 7 dias antes do seu ingresso na Enfermaria de Clínica Médica;
- 74 devido à falta de condições para a coleta dos dados decorrente da gravidade do seu estado;
- 9 devido à recusa de participação do estudo;
- 44 devido a outras causas diversas (pacientes transferidos logo após a admissão, que foram a óbito menos de 48 horas após a internação ou ainda cuja avaliação não foi possível por outros motivos).

Dos 330 pacientes remanescentes, outros 144 foram excluídos — apesar de monitorizados para a busca ativa de RAM — por não serem idosos, daí resultando os 186 pacientes cujas características serão descritas na tabela 2, disponível nos anexos bem como todas as demais tabelas aqui citadas. Vale acrescentar que a relação completa dos diagnósticos apresentados pelos pacientes consta da tabela 3.

Esses 186 idosos apresentaram um total de 199 RAM, com média de 1,07 por paciente. A média por paciente, considerando apenas os 115 idosos (61,8%)

que apresentaram RAM, foi igual a 1,73 (mínimo 1, máximo 8). A distribuição das reações durante o período da internação foi a seguinte:

- 21 idosos (11,3%): a RAM constituiu a própria causa da internação (total de RAM como causa: 22);
- 32 idosos (17,2%): a RAM estava presente à internação, mas não lhe constituiu a causa (total de RAM à internação: 33);
- 86 idosos (46,2%): apresentaram RAM no transcorrer da hospitalização (total de RAM durante a hospitalização: 144);
- 71 idosos (38,2%): não apresentaram RAM.

A soma dos pacientes acima supera o número total de idosos por terem 24 deles apresentado reações em mais de uma situação. As tabelas 4, 5 e 6 mostram, respectivamente, as reações que foram causa da internação, as reações diagnosticadas à internação, não relacionadas à causa, e as reações surgidas durante a internação.

Das 199 reações identificadas, 73 foram consideradas sérias (36,7%) e 126 não-sérias (63,3%), conforme descrito nas tabelas 7 e 8. É interessante observar que há reações que aparecem nas duas listas, o que se explica pela já citada definição de reação séria, e, portanto, pelo contexto de cada reação.

Quanto ao grau de probabilidade, segundo a escala de Naranjo, constatou-se que 17 reações (8,5%) eram definidas e 182 (91,5%) prováveis. Já as reações do tipo A, previsíveis com base no perfil farmacológico do medicamento, predominaram (181, ou 91%) sobre as do tipo B (18, ou 9%).

Sobre a evolução das RAM, observou-se que 155 (77,8%) melhoraram ou desapareceram completamente, 21 (10,6%) prolongaram a internação e 6 (3 %) levaram ao óbito; as demais 17 (8,5%) se mantiveram inalteradas ou apresentaram evolução desconhecida. É relevante esclarecer que as reações com evolução desconhecida foram basicamente as não-sérias que persistiam quando da alta do paciente, a despeito da suspensão do medicamento suspeito, como, por exemplo, tosse pelo captopril, ou mesmo *rash* cutâneo por vários medicamentos. Cumpre salientar que todas as 21 reações que prolongaram a internação vieram depois a melhorar ou a desaparecer, mas julgou-se importante descrevê-las separadamente, uma vez que elas preenchem um dos critérios de identificação das reações sérias. Vale ainda comentar que a duração da internação foi significativamente superior nos idosos que sofreram RAM ($19,99 \pm 14,18$ dias) em relação aos demais idosos ($10,41 \pm 5,6$ dias) ($p < 0.000$).

Quanto à caracterização específica de cada RAM, considerou-se desnecessário enfatizar aquelas cuja definição clínica habitual é bastante conhecida. Os critérios empregados para o diagnóstico das demais são descritos após a tabela 8.

O achado de seis casos de óbito atribuídos a RAM foi interpretado como de extrema importância, encontrando-se os dados correspondentes e suas especificações na tabela 9.

Observou-se ainda que 30 (15%) das 199 RAM referidas corresponderam a interações medicamentosas, apresentadas na tabela 10.

Todos os medicamentos que provocaram reações adversas em ordem decrescente de prevalência e suas respectivas DDDs, segundo a Organização Mundial da Saúde, constam da tabela 11, bem como a lista de reações adversas

atribuídas a cada um deles. A relação completa de medicamentos prescritos para os 186 idosos e a porcentagem de pacientes com RAM pode ser visualizada na tabela 12. Note-se que o medicamento de uso mais freqüente — o captopril — foi prescrito para 74,19% dos idosos e levou a RAM em 18,1% deles. Dentre os 10 medicamentos mais empregados, a furosemida esteve associada à maior prevalência de RAM (25,3%).

Por ter sido esta pesquisa realizada num hospital público com algumas limitações, infelizmente foi inevitável a prescrição de alguns medicamentos considerados potencialmente inapropriados para idosos, segundo os critérios de Beers, pela simples razão de que constituem a única opção disponível em determinadas situações. Observou-se que 125 pacientes do total da amostra, ou seja, 67,2%, receberam medicamentos caracterizados como inapropriados, com média de $1,27 \pm 1,23$ por idoso (mínimo 0, máximo 5). Na tabela 12, os medicamentos grafados em negrito são exatamente os inapropriados. Vale ressaltar que a digoxina é tida como inapropriada apenas quando prescrita em dose superior a 0,125mg/dia, o que aconteceu em 71,2% das vezes em que foi utilizada, considerando-se aí prescrições efetuadas antes e durante a internação. Dos 8 pacientes que apresentaram RAM secundária ao uso de digoxina, 7 (87,5%) utilizaram o medicamento na dose inapropriada.

Ainda quanto aos medicamentos inapropriados, comparou-se seu uso conforme a faixa etária dos pacientes avaliados — 60 a 79 anos e 80 ou mais — observando que esse tipo de prescrição variou conforme a faixa etária considerada, sendo menor em idosos com 80 anos ou mais ($p = 0,007$). Tais dados constam da tabela 13.

Outro objetivo proposto foi o cálculo da dose média diária de cada um dos medicamentos empregados, tendo todas as doses sido calculadas, conforme já descrito, em termos de unidade de DDD. Tal procedimento foi simples para os medicamentos cuja dose não variou durante todo o período de uso, como aqueles antibióticos que costumam dispensar correção, caso da ceftriaxona, cuja DDD equivale a 2g. Todos os pacientes medicados com ceftriaxona utilizaram exatamente 2g por dia, equivalendo a dose calculada, portanto, a 1DDD. Com o ciprofloxacino, por exemplo, cuja DDD é de 0,5g, essa foi a dose que certos idosos receberam, o que corresponderia também a 1DDD, enquanto para outros prescreveu-se 0,4g, ou seja, 0,8DDD. Na maior parte dos casos, porém, esse processo foi bem mais complicado, já que, para boa parte dos medicamentos, a dose prescrita apresentou variações freqüentes durante o tempo de uso, o que exigiu que se somasse o total das doses e o dividisse pelo número de dias de uso do medicamento, daí resultando a dose média diária, então dividida pela DDD para chegar à dose diária expressa em DDD. Tomando como exemplo o medicamento mais prescrito, o captopril, considere-se um paciente que o tenha recebido por um total de 10 dias, a saber: 25mg nos primeiros 2 dias, 50mg nos 4 dias seguintes e 100mg nos demais 4 dias. A dose total de captopril empregada foi igual a 650mg, a ser dividida pelos 10 dias de uso, resultando numa dose média diária de 65 mg. Como a DDD do captopril corresponde a 50mg, nesse caso ela foi igual a 1,3. Por esse método calculou-se a dose de cada um dos medicamentos empregados pelos 186 idosos e se compararam — para os medicamentos mais prescritos e que provocaram reações adversas — as doses administradas aos pacientes que apresentaram e não apresentaram RAM. Esse

procedimento foi utilizado apenas com os medicamentos empregados durante a internação e as reações adversas que surgiram no mesmo período, uma vez que a maioria dos pacientes avaliados, embora soubesse referir os medicamentos que vinha usando anteriormente, não foi capaz de precisar com segurança as doses empregadas. Tais dados estão disponíveis na tabela 14, cuja análise permite perceber que as doses dos medicamentos mais prescritos foram muito próximas nos pacientes com e sem RAM.

Análise dos fatores de risco

A significância dos possíveis fatores de risco considerados — faixa etária, sexo, etilismo, história de quedas, história de reação adversa prévia, número de medicamentos, uso de medicamento inadequado, AVD, MEEM, escolaridade, doença hepática, doença renal e número de diagnósticos — foi avaliada por meio de um modelo de regressão logística múltipla. Mostraram associação significativa com a presença de RAM os seguintes fatores: número de medicamentos ($p = 0,004$), uso de medicamento inadequado ($p = 0,016$) e número de diagnósticos ($p = 0,017$). As estimativas das razões de chance (RC) obtidas foram: RC = 1,10 para o número de medicamentos (IC 95%: [1,03-1,17]), RC = 2,32 para o uso de medicamento inadequado (IC 95%: [1,17-4,58]) e RC = 1,41 para o número de diagnósticos (IC 95%: [1,06-1,86]). Todos os fatores de risco avaliados estão listados na tabela 15 e especificados a seguir.

Discussão

A metanálise mais recente encontrada na literatura sobre hospitalizações devidas a RAM foi a de Beijer e Blaey^[119], que avaliou 68 estudos, dos quais 17, todos observacionais, foram dirigidos exclusivamente a idosos. Esses 17 estudos descreveram 7533 hospitalizações de pacientes idosos, das quais 1251 ($16,6 \pm 0,8\%$) tiveram como causa uma reação adversa, resultado um pouco superior aos 11,3% observados neste estudo. Vale observar que existem importantes diferenças entre os dados relatados pelos diversos autores que se têm dedicado ao assunto, especialmente pelo fato de alguns incluírem também as reações adversas possíveis, além das definidas e prováveis, o que não foi feito nesta pesquisa, que excluiu as reações classificadas como possíveis. Já os autores que avaliaram reações adversas em idosos durante o período de hospitalização encontraram prevalências de 5,8 a 37,1%^[20,23-24,68,86,120], inferiores aos 46,2% correspondentes a este estudo, no qual, no entanto, o critério para pertencer ao grupo idoso foi ter idade a partir de 60 anos, mais adequado à população brasileira, diversamente da maior parte dos outros, que usaram critério maior, ou seja, a partir de 65 anos. Acredita-se que seja essa uma das principais justificativas para a elevada prevalência de reações adversas durante a internação constatada nessa população, bem como o tipo de metodologia empregada, definida como busca ativa de reações adversas. Outro fator possivelmente associado neste estudo à prevalência de reações adversas durante a hospitalização foi sua duração (média de $16,33 \pm 12,55$ dias), influenciada em alguns casos por questões

sociais que retardaram o momento da alta. De fato, alguns autores descrevem uma relação entre longa permanência hospitalar e o aparecimento de RAM^[20,35,87]. Há ainda menção na literatura a características do hospital e da enfermaria favorecendo a prevalência de reações adversas^[10], caso provável deste estudo, realizado em um hospital cuja Unidade de Terapia Intensiva é de pequeno porte, levando indiretamente à permanência na enfermaria de pacientes graves, portadores de múltiplas patologias e com indicação para múltiplos medicamentos, fatores determinantes no aparecimento das reações adversas.

O achado da maioria de reações do tipo A (91%) coincide com os dados da literatura^[41,56,71,78-79,121-123]. Tais reações, as mais comuns em idosos, estão relacionadas às propriedades farmacológicas dos medicamentos — justamente por isso consideradas previsíveis —, o que leva à conclusão de que representariam uma causa prevenível de morbi-mortalidade.

Observou-se ainda neste estudo que as RAM consideradas definidas corresponderam a apenas 8,5% do total das reações, prevalência que na literatura consultada oscilou entre 4,6 e 11,8%^[20,26,124]. O grande obstáculo para a definição de uma reação adversa consiste na dificuldade ética da reintrodução de um medicamento suspenso por ter provocado uma reação, já que a readministração do medicamento suspeito e o conseqüente reaparecimento da reação é considerado o método diagnóstico mais poderoso a empregar diante da hipótese diagnóstica de reação adversa^[91]. Na prática, principalmente em se tratando de reações sérias, essa conduta raramente é adotada. A determinação de um nível sérico tóxico do medicamento suspeito seria teoricamente outra medida a tomar na tentativa de definir uma RAM. Infelizmente, os valores correspondentes às concentrações séricas

terapêuticas para a grande maioria dos medicamentos não foram ainda especificados em relação à população idosa. Além disso, a eventual existência de hipoalbuminemia em idosos frágeis pode dificultar a interpretação dos níveis séricos dos medicamentos altamente ligados a proteínas. Segundo recomendação da OMS, a monitorização da concentração sérica teria utilidade apenas naquelas reações adversas secundárias ao uso de antibióticos aminoglicosídeos, digoxina, digitoxina, disopirâmida, lítio, teofilina e medicamentos antiepiléticos^[91]. Nesta pesquisa, devido a limitações técnicas, o único medicamento com nível sérico aferido foi a digoxina.

Devido ao grande número de diferentes reações adversas apresentadas pela população estudada, tornou-se impossível discuti-las todas em detalhes, restando escolher algumas de maior importância, conforme se verá a seguir.

De todas as reações descritas, a mais prevalente foi a hipocalemia, que correspondeu à RAM mais diagnosticada tanto durante a internação como à internação, independentemente da causa, bem como ao tipo mais comum de interação medicamentosa adversa constatada. Dentre os autores consultados, vários encontraram prevalências elevadas de hipocalemia no total das RAM^[12,24,71,76,125]. Os principais medicamentos observados como causa da hipocalemia foram os diuréticos, tanto os tiazídicos como os de alça, prescritos para 69 % da população estudada. De fato, é maior o consumo de diuréticos com o avançar da idade, especialmente diuréticos de alça, o que provavelmente se relaciona à elevada prevalência de cardiopatias e hipertensão arterial nessa faixa etária^[126]. Cerca de 25 a 40% de todos os idosos recebem terapia a longo prazo com diuréticos^[127]; no entanto, com o envelhecimento, os indivíduos se tornam também mais sensíveis às RAM por essa classe de medicamentos. De 4 a 25% dos pacientes que recebem diuréticos

apresentam hipocalemia^[126,128], proporção que neste estudo correspondeu a 10,5% dos pacientes em uso de furosemida, 8,8 % de hidroclorotiazida e 15,3 % de clortalidona. A dose diária de diurético está diretamente relacionada à magnitude dos efeitos metabólicos, notando-se perdas maiores de potássio com o incremento da dose^[129-131], embora não o tenhamos observado neste estudo: as doses médias de diuréticos foram muito próximas nos pacientes com e sem RAM. Quanto a tal constatação, poder-se-ia argumentar que a propensão de um indivíduo desenvolver hipocalemia por diuréticos e a severidade desta dependem não apenas da dose do medicamento, mas também do conteúdo de potássio da dieta e da presença de determinadas doenças de base, como, por exemplo, a insuficiência cardíaca, que contribui para o hiperaldosteronismo secundário, aliás, um dos diagnósticos mais prevalentes apresentados pela população estudada. Vale ainda mencionar que a pesquisadora, embora tenha atuado estritamente como observadora, é a chefe do serviço onde o estudo foi realizado e, devido à sua formação geriátrica, tem-se preocupado ao longo dos últimos anos em orientar detalhadamente toda a equipe médica quanto às peculiaridades da farmacologia do idoso e à necessidade da cautela na escolha das doses de todos os medicamentos a empregar nessa população. Talvez justamente por isso, conforme já descrito, percebeu-se que não apenas para os diuréticos, mas para todos os medicamentos mais prescritos, as doses administradas para pacientes com e sem RAM foram praticamente as mesmas.

Considerando a grande importância epidemiológica das reações adversas como a própria causa da internação, merece menção especial também a intoxicação digitálica, que, com 5 casos, foi a RAM mais prevalente nessa situação, equivalendo a 22,7% de todas as reações que constituíram a causa da internação. Dentre os autores consultados, a

freqüência de intoxicação digitalica em pacientes em uso desse medicamento variou de 4 a 15% na população geral e de 11 a 20% na população idosa^[132-135], em comparação aos 11,6% constatados neste estudo. Alguns fatores são responsáveis pela elevada incidência de toxicidade digitalica em idosos, como o simples fato de corresponderem eles à principal parcela de usuários de digoxina, exatamente pela elevada freqüência de cardiopatias nesse grupo. O digital já foi inclusive descrito como o segundo medicamento mais receitado para a população idosa norte-americana^[135]. Adicionalmente, conforme já comentado, a digoxina apresenta alterações farmacocinéticas significativas com o envelhecimento, sendo a mais importante a redução da taxa de filtração glomerular, uma vez que é primariamente (75%) eliminada por essa rota^[132]. Levando ainda em conta a queda do seu volume de distribuição pela redução da massa hídrica do idoso, já que se trata de um medicamento hidrossolúvel, tem-se que a meia-vida da digoxina, que em indivíduos jovens é de 30 a 40h, pode chegar a 70h na população idosa^[132]. Tais alterações demandam cuidado na escolha da dose a empregar no idoso, até porque a digoxina consta da relação de medicamentos inapropriados, segundo os critérios de Beers, quando sua dose for superior a 0,125mg. Convém lembrar, a propósito, que a margem entre doses terapêuticas e doses tóxicas da digoxina é bastante estreita. Quanto ao diagnóstico de toxicidade digitalica, baseia-se na presença de achados clínicos e eletrocardiográficos bem definidos, ou na demonstração de níveis séricos tóxicos, o que foi possível realizar em dois dos cinco casos encontrados nesta pesquisa, ao passo que para os demais três casos o diagnóstico foi clínico. Como para todos os cinco pacientes citados a intoxicação digitalica constituiu a causa da internação, a indicação do medicamento não partiu da equipe médica da enfermaria, o que poderia levantar a dúvida quanto à propriedade da indicação, que — como é bem

conhecido — deve limitar-se ao tratamento da insuficiência ventricular esquerda e da fibrilação atrial com rápida resposta ventricular^[132]. Independentemente disso, persiste a caracterização de RAM, porque não está em questão se o medicamento foi bem indicado, mas sim que o paciente o usou e desenvolveu a RAM, tendo sido, portanto, duplamente prejudicado nos casos de indicação duvidosa.

Já a principal reação adversa séria apresentada pela população idosa estudada foi a insuficiência renal aguda, associada basicamente a determinados antibióticos, ao captopril e a diuréticos, com maior prevalência dos primeiros. De fato, a etiologia medicamentosa costuma ser observada em cerca de 20% dos casos de nefrotoxicidade, já tendo sido descritos mais de 100 medicamentos implicados, correspondendo 40 a 50% destes a antibióticos^[136]. Dos antibióticos empregados neste estudo, a amicacina (20% de prevalência de nefrotoxicidade entre os usuários), a vancomicina (7,7%), o imipenem (11,1%) e a nitrofurantoína (100%) foram caracterizados como determinantes de insuficiência renal aguda, chamando a atenção o fato de o único paciente a fazer uso de nitrofurantoína ter desenvolvido a RAM. No entanto, são os aminoglicosídeos a principal causa de nefrotoxicidade induzida por medicamentos, com frequência estimada em 5 a 25%, podendo atingir até 35 a 50% nos idosos portadores de múltiplas enfermidades ou em uso de outros medicamentos nefrotóxicos^[137]. Vale enfatizar que também os aminoglicosídeos se caracterizam por baixo índice terapêutico, estando a incidência de nefrotoxicidade diretamente relacionada à concentração do medicamento. Mesmo sem perder de vista que, para atingir eficácia clínica e reduzir o risco de toxicidade, a monitorização terapêutica dos níveis do medicamento deveria ser parte integrante da terapia com aminoglicosídeos, não foi possível realizar tal procedimento,

conforme já referido. Por outro lado, para todos os antibióticos nefrotóxicos empregados, houve um cálculo rigoroso da dose a prescrever, obedecendo à fórmula de Cockcroft e Gault.

Observou-se nesta pesquisa que 3% das reações adversas levaram a óbito. Segundo dados disponíveis na literatura, essa prevalência varia de 2 a 5%^[9,30,41,123]. A caracterização de uma RAM como causa de óbito, além de subjetiva, torna-se ainda mais difícil quando o paciente apresenta alguma doença de base potencialmente letal. Em situações desse tipo, como, por exemplo, leucemias e linfomas, o uso de medicamentos de alto risco pode ser inevitável. O achado de um óbito secundário à neutropenia e conseqüente septicemia em uma idosa usuária de quimioterápicos foi, portanto, considerado aceitável, e coincide com o relato de vários autores^[138-141] que descreveram casos de óbito associados a essa mesma RAM. Julgou-se que todos os outros cinco casos de óbito por RAM poderiam ter sido evitados, tanto mais que três deles — a hipoglicemia por glibenclamida, a hemorragia digestiva por hidroclotisona e a intoxicação digitálica — constituem causas bem conhecidas e já referidas de óbito por RAM^[138-140]. Por outro lado, é importante destacar que apenas um desses óbitos — a hemorragia digestiva — deveu-se a uma reação adversa ocorrida durante a internação, exatamente à hidroclotisona. Quanto a esse medicamento específico, chamou a atenção o elevado valor de sua dose média, superior a 13DDD. Embora a DDD da hidroclotisona seja igual a 30mg, a dose efetivamente utilizada para a terapêutica de quadros agudos foi substancialmente maior, o que pode justificar sua alta prevalência como causa de RAM.

Acredita-se que alguns medicamentos sejam mais propensos a provocar reações adversas que outros. Infelizmente, os de implicação mais comum em reações adversas são também os mais prescritos para idosos. A digoxina, por exemplo, tem sido relacionada a mais de 20% de todas as reações adversas ocorridas em pacientes hospitalizados^[55]. Além dela, outros medicamentos, como inibidores da enzima conversora, antibióticos, diuréticos, hipoglicemiantes e antiinflamatórios não- hormonais, aparecem como os mais associados a reações adversas, segundo vários autores^[24,41,56,63], medicamentos todos incluídos entre os mais prevalentes neste estudo. Constatou-se ainda que os principais diagnósticos apresentados pela população estudada elegem como tratamento de escolha exatamente os medicamentos descritos com mais frequência como causa de reações adversas.

Os três fatores de risco que nesta pesquisa mostraram associação significativa com o aparecimento de RAM parecem guardar entre si uma relação bastante coerente. De fato, é razoável esperar que um paciente com vários diagnósticos necessite receber vários medicamentos e, justamente por isso, corra mais risco de receber um medicamento considerado inapropriado. Observou-se, a propósito, que a média total de medicamentos no grupo que usou medicamento inapropriado foi significativamente maior em relação ao grupo que não usou ($p = 0,000$), achado este também descrito por outros autores^[98,142].

O perfil de morbidade dos idosos caracteriza-se pela existência de múltiplas doenças crônicas, que, quando descompensadas, podem tornar imprescindível a hospitalização. Neste estudo, a média de diagnósticos por paciente foi igual a 3. O achado do número de diagnósticos como preditor de reações adversas coincide com o

relato de vários autores^[9,20,64,88]. Os cinco principais diagnósticos apresentados pelos pacientes estudados — a hipertensão arterial, o *diabetes mellitus*, a insuficiência cardíaca, a broncopneumonia e o acidente vascular encefálico isquêmico — todos muito comuns em idosos e responsáveis por 50% do total de diagnósticos nessa população —, correspondem a doenças para as quais a administração de múltiplos medicamentos costuma ser freqüente.

E o uso de múltiplos medicamentos foi o fator de risco mais significativamente relacionado às reações adversas nos idosos, associação também descrita pela grande maioria dos autores de estudos semelhantes^[9,20-21,24,66,68,71-73,78-79,83-84,120,124,143-144]. O número médio de 10,9 medicamentos por paciente na população estudada contrasta com a variação de 4,9 a 8,7 descrita na literatura consultada^[23,71,73,76,120,123], o que poderia ser justificado pelas características da enfermaria, conforme já citado. Outra complicação inerente ao uso de múltiplos medicamentos é o risco de interações medicamentosas, cuja possibilidade sempre deve ser aventada quando há suspeita de reação adversa. Quanto às interações adversas observadas, todas foram do tipo farmacodinâmico, com medicamentos atuando por mecanismo aditivo, restando dúvida apenas em relação aos três casos de diarreia, para os quais tanto pode ter havido a interação como a atuação isolada de qualquer um dos dois fármacos implicados.

Já a presença de medicamentos inapropriados na prescrição tem sido considerada causa freqüente de reações adversas na população idosa^[99,98,145-146], bem como fator prevenível de morbidade e mortalidade^[94]. A adoção dos critérios de Beers para definição dos medicamentos inapropriados vem-se mostrando constante em estudos similares^[98,142,146-148]. O diazepam e a digoxina (quando empregada em

dose superior a 0,125mg) foram os medicamentos inapropriados mais freqüentemente prescritos, achados estes coincidentes com os de outros autores^[145,147,149]. O risco embutido no uso da segunda corresponde à toxicidade digitálica, já discutida. Quanto ao diazepam, por ser lipossolúvel, apresenta aumento significativo de sua meia-vida com o envelhecimento, podendo provocar sedação prolongada, elevando o risco de quedas e fraturas. A prevalência de 67,2% de uso de medicamento inapropriado encontrada neste estudo foi superior à descrita por todos os outros autores consultados, que variou de 8 a 40%, conforme as características da população idosa avaliada^[98,142,145-149]. Vale mencionar que é até possível que seu emprego tenha sido subestimado, uma vez que não foram consideradas as situações em que o medicamento é caracterizado como inapropriado devido à condição clínica do paciente, como, por exemplo, o uso de β -bloqueadores em pacientes portadores de asma ou de doença vascular periférica. Embora tal prática não conste da rotina da enfermagem, infelizmente não se pode garantir que não tenha eventualmente ocorrido. Por outro lado, saliente-se que nem todas as prescrições de medicamentos inapropriados poderiam ter sido evitadas, por constituírem as únicas opções disponíveis para o tratamento de determinadas doenças.

Julgou-se de extremo interesse o achado da relação inversa entre a idade e a prescrição de um medicamento inapropriado, uma vez que seu uso entre pacientes com 80 anos ou mais foi significativamente menor em comparação aos pacientes com 60 a 79 anos ($p = 0,007$), o que coincide com outros estudos^[98,142]. Acredita-se que seja maior a cautela na prescrição de medicamentos de alto risco para os muito idosos, teoricamente mais vulneráveis, para os quais se preferem medicamentos com perfil mais seguro. No futuro, tal cuidado deverá ser estendido a toda a população idosa.

Seria, portanto, razoável supor que os pacientes com 80 anos ou mais corressem também menos risco de evoluir com reações adversas que os demais idosos, o que aliás foi observado por alguns autores^[20,24,35,150]. No entanto, nesta pesquisa não se constataram diferenças estatisticamente significativas de incidência de RAM por faixa etária de idosos, levando à hipótese da influência maior de outros fatores em seu aparecimento, principalmente o elevado número total de medicamentos.

A partir da determinação desses fatores de risco, é possível ir mais além e refletir sobre as razões que levam a população idosa a apresentar tais características, ou seja, quais os fatores de risco dos fatores de risco. Porque seria muito simplista apenas definir o perfil dos idosos mais propensos a RAM como o dos portadores de múltiplas patologias, usuários de múltiplos medicamentos e de medicamentos considerados inapropriados. Somente ao observar que nos últimos 40 anos a prevalência de RAM em tais pacientes não chegou a apresentar grandes alterações é que se constata a complexidade dessa problemática e como é difícil encontrar soluções que permitam o controle das variáveis caracterizadas como fatores de risco.

Quanto à elevada frequência de múltiplas patologias, entende-se que a melhor abordagem provavelmente corresponderia à adoção de medidas preventivas, passando obrigatoriamente por campanhas educativas e pelo amplo acesso aos serviços de saúde, nem sempre factíveis em um país com recursos limitados e por vezes mal direcionados como este, mas altamente produtivas quando bem planejadas. Tomem-se como exemplo os diversos mutirões visando ao diagnóstico precoce de patologias como a catarata, neoplasias de próstata e de pele, já realizados com grande eficiência e considerável demanda. Infelizmente, por fatores

que variam da desinformação à dificuldade de locomoção e mesmo falta de recursos de suporte, uma parcela significativa da população idosa não reúne condições para se beneficiar dessas campanhas. Outro complicador associado à existência de múltiplas doenças é o fato do paciente ser em geral encaminhado para tratamento com diversos médicos diferentes. Embora tal informação não tenha sido documentada, podendo, portanto, pecar por inexatidão, perguntou-se à grande maioria dos idosos que participaram deste estudo se tinham sido previamente acompanhados em ambulatório de Geriatria. A resposta de todos os questionados foi negativa. Como é bem conhecido, esta é uma especialidade relativamente nova e o número ainda pequeno de profissionais detentores de título de especialista impossibilita o atendimento a toda a população idosa. De fato, em Santo André, município onde o estudo foi realizado, existem apenas dois geriatras que prestam serviço na rede pública: um deles no Hospital Estadual Mário Covas e o outro no ambulatório da Faculdade de Medicina do ABC, limitado o atendimento deste último a um período da semana, o que é absolutamente insuficiente. Para os idosos não resta, portanto, alternativa que não o acompanhamento por profissionais nem sempre habituados às peculiaridades das doenças crônicas e às alterações inerentes ao processo de envelhecimento, o que não raro envolve a prescrição de medicamentos com relação custo-benefício duvidosa.

A partir desse raciocínio, chega-se naturalmente à questão do uso de múltiplos medicamentos, não restrita apenas a pacientes hospitalizados, mas envolvendo os idosos que vivem na comunidade e os institucionalizados. Aqui convém insistir na necessidade de uma visão geriátrica do paciente idoso, a qual ponderaria previamente fatores como a real indicação de cada um dos medicamentos,

a propriedade de sua escolha, as doses adequadas e a possibilidade de interações. Para dar consistência a esse argumento, é pertinente citar o trabalho de um dos autores consultados^[20], que comparou pacientes idosos internados em enfermarias de Clínica Médica e em enfermarias de Geriatria e concluiu que a permanência em enfermaria de Clínica Médica consiste em fator de risco significativo para o aparecimento de RAM. Quanto ao local do presente estudo, embora não se trate especificamente de uma enfermaria de Geriatria, a rotina dos últimos anos optou pelo enfoque geriátrico, exemplificado — entre outros aspectos — pelo extremo cuidado quanto à correção das doses dos medicamentos.

Cumprir não generalizar a elevada prevalência de prescrição de medicamentos inapropriados encontrada neste estudo a toda a população idosa, em razão das peculiaridades e limitações do hospital em questão. Por outro lado, não basta que existam medicamentos de perfil seguro padronizados em hospitais ou instituições: é preciso que os médicos envolvidos nos cuidados com idosos sejam geriatras ou, pelo menos, tenham alguma experiência geriátrica, para possibilitar a escolha dos medicamentos mais adequados, o que obviamente vale também para os atendimentos ambulatoriais. A difusão de tais conceitos mediante educação continuada em muito facilitaria a adoção desses critérios, ainda não conhecidos por toda a comunidade médica. Incumbe ademais aos serviços públicos rever o catálogo de medicamentos dispensados à população idosa, como no caso de especial importância dos antidepressivos tricíclicos e dos benzodiazepínicos de meia-vida longa, disponíveis para idosos em boa parte da rede pública de saúde, embora integrem as listas de medicamentos inapropriados para idosos tanto segundo os critérios de Beers como os canadenses^[94], também bastante utilizados.

Outro ponto fundamental a abordar concerne à relação entre o efetivo benefício de um medicamento e o seu risco, aqui representado pelas reações adversas. Para melhor ilustrar esse conceito, construímos o modelo transcrito abaixo:

Relação risco (RAM) x benefício de um medicamento

Benefício do medicamento	Risco de RAM	
	elevado	reduzido
elevado	tolerável	desejável
reduzido	indesejável	injustificado

A situação desejável, correspondente àquela em que se espera benefício elevado do medicamento com risco reduzido de RAM, nem sempre é factível porque boa parte dos medicamentos prescritos para idosos tem uma margem de segurança estreita. Por outro lado, considera-se tolerável a existência de risco elevado se há perspectiva de benefício efetivo e indesejável quando a comprovação do benefício é duvidosa. Já o uso de um medicamento com baixa expectativa de benefício, ainda que com reduzido risco de RAM, não se justifica, entre outras razões, pelos custos envolvidos. Essa determinação da relação custo-benefício não chegou a ser feita neste trabalho, mas imagina-se que na prática clínica existam vários casos em que ocorre o resultado classificado como indesejável. Um exemplo simples pode ser extraído dos pacientes hipertensos tratados com alguma medicação anti-hipertensiva: caso a hipertensão não se mostre adequadamente controlada, deduz-se que está sendo empregado um medicamento sem qualquer benefício e com risco de RAM. Revisões periódicas da relação dos medicamentos usados por um idoso deveriam ser prática habitual, possibilitando a suspensão daqueles inefetivos e reduzindo a probabilidade de eventos adversos.

Várias críticas poderiam ser dirigidas a este trabalho. Dentre elas, percebeu-se que não foi possível determinar fatores de risco implicados com um medicamento específico ou com uma RAM específica. Idealmente, comparações de incidência de reações deveriam ser feitas entre pacientes do mesmo sexo, de idade similar, com o mesmo diagnóstico, tratados com um único medicamento e evoluindo com uma única RAM. Neste estudo, todos os pacientes, medicamentos e reações foram agrupados e associados a vários possíveis fatores predisponentes, gerando conclusões válidas para aquela dada população, sem permitir, entretanto, determinar o risco de RAM embutido em um medicamento em particular.

A questão das características da enfermaria merece nova menção, uma vez que a gravidade dos pacientes exigiu o uso de múltiplos medicamentos, superestimando talvez o risco de RAM. Aliás, vale lembrar que a prevalência de RAM em outros tipos de enfermaria, como cirúrgicas e obstétricas, varia apenas de 1 a 3%^[3]. Os resultados obtidos não poderiam, portanto, ser confrontados com os de estudos dirigidos a populações muito distintas desta.

Quanto aos medicamentos envolvidos nas reações, é importante destacar que foram avaliados apenas os disponíveis no hospital. Medicamentos de custo elevado não padronizados na instituição, como determinados antibióticos, não fizeram parte da pesquisa.

Embora se tenha observado duração de internação significativamente superior nos pacientes com reações adversas em comparação aos demais, não houve como definir para todos os casos se foi a RAM que prolongou a internação ou se a longa duração da internação o que propiciou o aparecimento de uma RAM. Teria sido interessante nesta pesquisa, após determinar a data exata de aparecimento da RAM, compará-la à data da internação, mas isso, infelizmente, não foi realizado.

Outro procedimento que conviria ter adotado seria caracterizar todas as interações medicamentosas potenciais, de modo a determinar a porcentagem de interações adversas em relação ao total de possíveis interações. O presente trabalho não permitiu essa conclusão, o que talvez se justifique por não ser esse um dos objetivos propostos.

Não deve ter escapado ao leitor atento a importante prevalência de déficit cognitivo entre os idosos estudados, expressa pela alteração do Miniexame do Estado Mental. Tal achado poderia ser explicado pelas elevadas notas de corte escolhidas, propostas por Herrera, Caramelli e Nitirini^[110] para elevar a sensibilidade de seu trabalho. Outra justificativa seria, novamente, a complexidade da enfermaria, aliada à severidade dos pacientes estudados, 30% dos quais, a propósito, foram considerados dependentes importantes conforme o Índice de Katz. Sabe-se que o momento da realização do MEEM não foi o ideal, condição inevitável, entretanto, em vista das circunstâncias da pesquisa. Julga-se, porém, que o comprometimento cognitivo apresentado por 78,5% dos pacientes não tenha exercido influência nos resultados da busca ativa, dada a constatação de que apenas 12% das RAM observadas foram consideradas subjetivas, o que dispensou nos 88% dos casos restantes a necessidade de informações do paciente para seu diagnóstico. Seguindo essa mesma linha de raciocínio, existe também a possibilidade de ter sido subestimada a frequência de reações subjetivas, o que, no cômputo geral, levaria ao aumento da prevalência total de RAM.

Finalmente, vale esclarecer que a busca ativa não deve ser recomendada como método de uso rotineiro, uma vez que é extremamente trabalhosa, consome muito tempo e envolve um custo que não é desprezível. O controle das reações adversas poderá advir da prevenção das mesmas, conforme se verá a seguir.

Conclusões

- A maioria (61,8%) dos idosos hospitalizados apresenta reações adversas a medicamentos (RAM);
- A RAM mais prevalente como causa da internação é a intoxicação digitálica, ao passo que a hipocalcemia é a mais freqüente nas outras situações;
- Dentre as RAM consideradas sérias, a mais prevalente é a insuficiência renal aguda;
- A maioria (91%) das RAM é do tipo A, que por se relacionarem às propriedades farmacológicas dos medicamentos são consideradas previsíveis;
- Dentre os medicamentos mais prescritos, a furosemida é a maior causa proporcional de RAM;
- As doses dos medicamentos causadores de RAM durante a internação são semelhantes nos grupos com e sem RAM;
- Os três fatores de risco significativos para o aparecimento de RAM são o número de diagnósticos, o número de medicamentos e o uso de medicamento considerado inadequado para idosos;
- O uso de medicamento inadequado é significativamente menor nos idosos com 80 anos ou mais em relação aos demais idosos.

Recomendações

Independentemente dos seus efeitos benéficos, todos os medicamentos podem produzir efeitos indesejáveis. Uma prescrição considerada apropriada para um idoso corresponde justamente àquela para a qual o benefício esperado à saúde exceda por boa margem de segurança as possíveis consequências negativas. A execução de uma prescrição desse tipo não é simples; na verdade, é quase uma arte, que poderia ser facilitada pela adoção de certas recomendações, fruto do nosso aprendizado na elaboração deste estudo, descritas a seguir.

Avaliar se cada medicamento está realmente indicado.

Convém lembrar que vários sintomas apresentados por um idoso decorrem do próprio processo de envelhecimento e não requerem tratamento. Sempre considerar também a possibilidade de medidas dietéticas ou de atividade física substituírem o emprego de um medicamento.

Escolher medicamentos com perfil seguro.

Para isso, é necessário que o profissional conheça as propriedades farmacológicas dos medicamentos, prefira o uso daqueles que apresentam índice terapêutico elevado e evite prescrever medicamentos inapropriados.

Calcular criteriosamente a dose a ser empregada.

Deve o prescritor conhecer as peculiaridades da farmacocinética e da farmacodinâmica do idoso, tendo, portanto, o cuidado de iniciar a terapêutica com a menor dose recomendável, considerando as características daquele idoso naquele momento.

Usar a menor relação possível de medicamentos por doença.

Embora o tratamento de determinadas enfermidades possa requerer o uso de dois ou mais medicamentos com efeitos complementares — tome-se a tuberculose ($R = 3 : 1$) como exemplo —, há situações em que um único medicamento pode prover a terapêutica de duas ou mais doenças, como o uso de β -bloqueadores em portadores de insuficiência coronariana, hipertensão arterial e tremor senil ($R = 1 : 3$). Deve-se ainda evitar o acréscimo de um segundo medicamento antes que o primeiro tenha alcançado um nível considerado terapêutico.

Evitar interações.

Não é aconselhável prescrever combinações de medicamentos com efeitos aditivos ou sinérgicos indesejáveis (por ex., duas substâncias com atividade anticolinérgica).

Suspender o medicamento cujo benefício não se verificou ou já se atingiu.

É possível que um medicamento bem indicado não chegue a surtir o efeito desejado, o que deixa de justificar sua manutenção. Em outras situações, o medicamento pode ser necessário apenas por determinados períodos, como, por exemplo, o haloperidol em episódio agudo de delírio associado a um quadro orgânico: após o controle da causa de base, o medicamento torna-se supérfluo.

Conhecer os fatores de risco para RAM.

Para reduzir a prevalência de RAM e/ou determiná-las precocemente, é indispensável conhecer todos os fatores de risco, minimizar os possíveis e identificar os pacientes mais suscetíveis, que deverão merecer atenção especial e, quando factível, até monitorização do nível sérico dos medicamentos com baixo índice terapêutico.

Desenvolver um alto grau de suspeita de RAM.

O médico deve manter-se vigilante quanto à probabilidade de reação adversa a um medicamento no paciente idoso, até porque não se trata de diagnóstico fácil, confundido que pode ser com alterações próprias do envelhecimento ou complicado por eventuais déficits cognitivos. É necessária atenção ao aparecimento de quaisquer eventos inesperados ou pouco usuais, principalmente aos compatíveis com as principais reações adversas associadas aos medicamentos empregados, que devem ser bem conhecidas pelo médico prescritor.

Saber como lidar com uma RAM.

O melhor método para tratar o paciente com suspeita de RAM é suspender o medicamento envolvido ou reduzir-lhe a dose. Recomenda-se limitar ao máximo o uso de outro medicamento para controle da RAM (*cascata iatrogênica*), embora isso às vezes se configure inevitável, visto que há patologias cujo tratamento não pode ser interrompido, a exemplo da necessidade da prescrição de inibidor da bomba protônica para pacientes portadores de linfoma com intolerância gástrica ao uso de corticosteróides. Por outro lado, há determinados eventos adversos discretos que podem ser bem tolerados pelo paciente e nem sempre requerem suspensão do medicamento, como a boca seca associada a medicamentos com propriedades anticolinérgicas.

Instrumento para previsão de RAM em idosos

Finalmente, com base nos fatores de risco considerados significativos neste estudo, será proposta a seguir a utilização de um modelo para prever o risco de um idoso apresentar reações adversas, em função do número de diagnósticos, do número de medicamentos e do uso de medicamento inapropriado. Por esse modelo, é possível determinar o valor de corte do número de medicamentos empregados, de sorte que, se o indivíduo usar um número de medicamentos superior, será incluído no grupo que provavelmente terá reações adversas. Esse valor depende do número de diagnósticos e de o paciente tomar ou não medicamento inapropriado. No quadro abaixo, são apresentados os valores de corte obtidos para diferentes números de diagnósticos, nos casos em que o idoso toma ou não medicamento inapropriado.

Instrumento para previsão de RAM em idosos

Número de diagnósticos	Medicamento inapropriado		
		Não	Sim
1		18	9
2		15	6
3		11	2
4		7	0
5		4	0

Observa-se, portanto, que, se o paciente não toma medicamento inapropriado e se o número de diagnósticos é igual a 2, ele é classificado no grupo que terá reações adversas, caso o número de medicamentos seja superior a 15. Por outro lado, se ele usa medicamento inapropriado e seu número de diagnósticos é maior que 3, será incluído no grupo que apresentará reações adversas, independentemente do número de medicamentos.

Desse modo, tentou-se criar um instrumento útil na prevenção e no diagnóstico precoce das reações adversas. Porém, mesmo sem levar em conta seu uso, cabe lembrar que uma RAM deve ser considerada um diagnóstico diferencial de qualquer novo sintoma, sinal ou alteração laboratorial apresentados pelo paciente. A associação de um alto grau de suspeita para pacientes considerados de risco ao uso de medicamentos seguros em doses adequadas deverá ensejar maior controle desse problema grave, mas subestimado, de saúde pública: as reações adversas a medicamentos.

Tabela 1. Escala de probabilidade de reações adversas a medicamentos, segundo Naranjo et al^[16]

Questionário	Sim	Não	Desconhecido / não se aplica	Score final
1. Há relatos prévios conclusivos sobre esta reação?	+ 1	0	0	
2. A reação adversa apareceu após o medicamento suspeito ter sido administrado?	+ 2	- 1	0	
3. A reação adversa melhorou quando o medicamento foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	+ 1	0	0	
4. A reação adversa reapareceu quando o medicamento foi readministrado?	+ 2	- 1	0	
5. Há causas alternativas outras além do medicamento que pudessem ter levado à reação?	- 1	+ 2	0	
6. A reação reapareceu após administração de placebo?	- 1	+ 1	0	
7. O medicamento foi detectado no sangue ou em outros fluidos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0	
8. A reação foi mais severa quando a dose foi aumentada ou menos severa quando a dose foi diminuída?	+ 1	0	0	
9. O paciente reagiu de modo parecido ao mesmo medicamento ou a algum similar em qualquer exposição prévia?	+ 1	0	0	
10. A reação adversa foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+ 1	0	0	

Grau de causalidade conforme a pontuação obtida:

- definida: 9 ou mais;
- provável: 5 a 8;
- possível: 1 a 4;
- duvidosa: 0 ou menos.

Tabela 2. Principais características da população idosa estudada (n = 186)

Característica	Valor
idade (média $\pm$ DP)	73,66 $\pm$ 9,15 (mínimo 60, máximo 105)
sexo feminino (%)	55,9
etilismo (%)	13,4
história de quedas	34,4
história de reação adversa prévia (%)	68,3
número de diagnósticos (média $\pm$ DP)	3,0 $\pm$ 1,24 (mínimo 1, máximo 8)
número de medicamentos (média $\pm$ DP)	10,9 $\pm$ 5,93 (mínimo 1, máximo 31)
número de medicamentos inapropriados (média $\pm$ DP)	1,27 $\pm$ 1,23 (mínimo 0, máximo 5)
pacientes com dependência importante (%), segundo Índice de Katz	30,11
duração da internação (dias)	16,33 $\pm$ 12,55 (mínimo 2, máximo 72)
número de anos de escolaridade (%)	maior porcentagem (38,7) para o grupo com 1 a 3 anos de escolaridade
miniexame do estado mental alterado (%)	78,5
diagnósticos ativos mais freqüentes:	
hipertensão arterial (%)	21,1
<i>diabetes mellitus</i> (%)	9,6
insuficiência cardíaca (%)	8,9
broncopneumonia (%)	6,7
acidente vascular encefálico isquêmico (%)	4,3
doença pulmonar obstrutiva crônica (%)	3,6

Tabela 3. Diagnósticos apresentados pela população idosa estudada

Diagnóstico	Frequência	Porcentagem (%)
Acidente vascular encefálico hemorrágico	2	0,4
Acidente vascular encefálico isquêmico	24	4,3
Acidente vascular encefálico isquêmico transitório	6	1,1
Anemia ferropriva	6	1,1
Anemia hemolítica auto-imune	1	0,2
Anemia megaloblástica	6	1,1
Angina instável	10	1,8
Broncopneumonia	37	6,7
Bronquectasia	1	0,2
Celulite	1	0,2
Cirrose hepática	4	0,7
<i>Cor pulmonale</i>	4	0,7
Delírio	3	0,5
Demência de Alzheimer	13	2,3
Depressão moderada	2	0,4
Derrame pleural	6	1,1
Desidratação	10	1,8
Desnutrição protéico-calórica	1	0,2
<i>Diabetes mellitus</i>	53	9,6
Doença diverticular	3	0,5
Doença pulmonar obstrutiva crônica	20	3,6
Edema agudo de pulmão	5	0,9
Epilepsia	3	0,5
Erisipela	4	0,7
Fibrilação atrial / <i>flutter</i>	15	2,7
Fratura transtrocanteriana de fêmur	1	0,2
Gastrite hemorrágica aguda erosiva	3	0,5
Hematoma subdural	2	0,2
Hepatite aguda viral	2	0,4
Hipertensão arterial	116	21,1
Hipertireoidismo	1	0,2
Hipotireoidismo	7	1,2
Infarto agudo do miocárdio	16	2,9
Infecção do trato urinário	16	2,9
Insuficiência arterial periférica	5	0,9
Insuficiência cardíaca congestiva	49	8,9
Insuficiência renal aguda	2	0,4
Insuficiência renal crônica	14	2,5
Intoxicação exógena	3	0,5
Leptospirose	1	0,2
Linfoma não-Hodgkin, células B	1	0,2
Mediastinite	1	0,2

Mielodisplasia	1	0,2
Mieloma múltiplo	1	0,2
Neoplasia de bexiga	1	0,2
Neoplasia de colon	4	0,7
Neoplasia de endométrio	2	0,4
Neoplasia de mama	2	0,4
Neoplasia de ovário	2	0,4
Neoplasia de próstata	2	0,4
Neoplasia de pâncreas	1	0,2
Osteoartrose de joelho	3	0,5
Parkinson	7	1,2
Pneumonia	5	0,9
Púrpura não-trombocitopênica	1	0,2
Retocolite ulcerativa	1	0,2
Septicemia	15	2,7
Seqüela de acidente vascular cerebral	17	3,0
Taquicardia paroxística supraventricular	1	0,2
Taquicardia ventricular	1	0,2
Traumatismo cranioencefálico	1	0,2
Úlcera diabética	2	0,4
Úlcera gástrica hemorrágica	1	0,2
Total	551	100

Tabela 4. Reações adversas como causa da internação

Reação adversa	Frequência	Porcentagem (%)
intoxicação digitálica	5	22,7
gastrite	3	13,6
hipoglicemia	3	13,6
hemorragia digestiva	2	9,1
convulsões	1	4,5
desidratação	1	4,5
hematúria	1	4,5
hepatite colestática	1	4,5
hiponatremia	1	4,5
hipocalemia	1	4,5
insuficiência renal crônica agudizada	1	4,5
neutropenia	1	4,5
taquicardia paroxística supraventricular	1	4,5
Total	22	100

Tabela 5. Reações adversas diagnosticadas à internação

Reação adversa	Frequência	Porcentagem (%)
hipocalcemia	4	12,1
bloqueio atrioventricular grau 1	3	9,1
desidratação	2	6,1
epigastralgia	2	6,1
insuficiência renal aguda	2	6,1
tosse	2	6,1
calor no rosto	1	3,0
hematoma	1	3,0
hemorragia digestiva	1	3,0
hepatite aguda	1	3,0
hepatite colestática	1	3,0
hipercalcemia	1	3,0
hiperglicemia	1	3,0
hiponatremia	1	3,0
hipotensão ortostática	1	3,0
náuseas	1	3,0
neuropatia periférica	1	3,0
obstipação intestinal	1	3,0
prurido	1	3,0
<i>rash</i> cutâneo	1	3,0
rebaixamento do nível de consciência	1	3,0
sonolência	1	3,0
trombocitopenia	1	3,0
vômitos	1	3,0
Total	33	100

Tabela 6. Reações adversas diagnosticadas durante a internação

Reação adversa	Frequência	Porcentagem (%)
hipocalemia	17	11,8
insuficiência renal aguda	11	7,6
hipotensão	9	6,3
<i>rash</i> cutâneo	9	6,3
diarréia	8	5,6
sonolência	8	5,6
hipoglicemia	7	4,9
hipercalemia	6	4,2
desidratação	5	3,5
epigastralgia	5	3,5
hipotensão ortostática	5	3,5
vômitos	5	3,5
fibrilação atrial aguda	4	2,8
bradicardia	3	2,1
cefaléia	3	2,1
congestão pulmonar	3	2,1
hiperglicemia	3	2,1
náuseas	3	2,1
hematúria	2	1,4
hipertensão arterial	2	1,4
palpitações	2	1,4
taquicardia	2	1,4
tosse	2	1,4
trombocitopenia	2	1,4
alteração do paladar	1	0,7
angioedema de Quincke	1	0,7
bloqueio atrioventricular grau 2	1	0,7
bloqueio atrioventricular total	1	0,7
broncoespasmo	1	0,7
confusão mental	1	0,7
diplopia	1	0,7
dispepsia	1	0,7
distensão abdominal	1	0,7
gosto amargo na boca	1	0,7
hematoma	1	0,7
hemorragia digestiva	1	0,7
hiponatremia	1	0,7
insufic.renal crônica agudizada	1	0,7
prurido	1	0,7
rebaix. do nível de consciência	1	0,7
sensação de sufocação	1	0,7
taquicardia paroxística supraventricular	1	0,7
Total	144	100

Tabela 7. Reações adversas sérias

Reação adversa	Frequência	Porcentagem (%)
insuficiência renal aguda	13	17,8
hipercalcemia	7	9,6
hipotensão ortostática	6	8,2
intoxicação digitalica	5	6,8
hipoglicemia	5	6,8
hemorragia digestiva	4	5,5
fibrilação atrial aguda	4	5,5
gastrite	3	4,1
desidratação	2	2,7
diarréia	2	2,7
hematúria	2	2,7
hepatite colestática	2	2,7
insufic. renal crônica agudizada	2	2,7
rebaixamento do nível de consciência	2	2,7
taquicardia paroxística supraventricular	2	2,7
bloqueio atrioventricular grau 2	1	1,4
bloqueio atrioventricular total	1	1,4
bradicardia	1	1,4
confusão mental	1	1,4
congestão pulmonar	1	1,4
convulsões	1	1,4
hepatite aguda	1	1,4
hiponatremia	1	1,4
hipocalcemia	1	1,4
neutropenia	1	1,4
neuropatia periférica	1	1,4
trombocitopenia	1	1,4
Total	73	100

Tabela 8. Reações adversas não-sérias

Reação adversa	Frequência	Porcentagem (%)
hipocalemia	21	16,7
<i>rash</i> cutâneo	10	7,9
hipotensão	9	7,1
sonolência	9	7,1
epigastralgia	7	5,6
desidratação	6	4,8
diarréia	6	4,8
vômitos	6	4,8
hipoglicemia	5	4,0
hiperglicemia	4	3,2
náuseas	4	3,2
tosse	4	3,2
bloqueio atrioventricular grau 1	3	2,4
cefaléia	3	2,4
bradicardia	2	1,6
congestão pulmonar	2	1,6
hematoma	2	1,6
hipertensão arterial	2	1,6
hiponatremia	2	1,6
palpitações	2	1,6
prurido	2	1,6
taquicardia	2	1,6
trombocitopenia	2	1,6
alteração do paladar	1	0,8
angioedema de Quincke	1	0,8
broncoespasmo	1	0,8
calor no rosto	1	0,8
diplopia	1	0,8
dispepsia	1	0,8
distensão abdominal	1	0,8
gosto amargo na boca	1	0,8
hematúria	1	0,8
obstipação intestinal	1	0,8
sensação de sufocação	1	0,8
Total	126	100

Definição de algumas variáveis:

- Hipocalemia: $K < 3,5 \text{ mEq/l}^{[151]}$;
- Hipercalemia: $K > 5,5 \text{ mEq/l}^{[151]}$;
- Hipoglicemia: glicemia $< 50\text{mg/dl}$ em associação ao quadro clínico correspondente^[152];
- Hiperglicemia: glicemia ao acaso $> 200\text{mg/dl}$ ou glicemia de jejum $> 126\text{mg/dl}$ em mais de uma situação^[153];
- Hiponatremia: $\text{Na} < 130\text{mEq/l}^{[154]}$;
- Neutropenia: neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3^{[155]}$;
- Trombocitopenia: plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3^{[155]}$;
- Taquicardia: $\text{FC} > 100\text{bpm}^{[156]}$;
- Bradicardia: $\text{FC} < 50\text{bpm}^{[156]}$;
- Hipertensão arterial: $\text{PA} \geq 140 \times 90\text{mmHg}^{[157]}$;
- Hipotensão: $\text{PA sistólica} \leq 90\text{mmHg}^{[158]}$;
- Hipotensão ortostática: queda da $\text{PA sistólica} \geq 20\text{mmHg}$ após 2 minutos em posição ortostática^[159];
- Intoxicação digitálica: nível sérico de digoxina $> 2\text{ng/ml}^{[160]}$ ou quadro clínico correspondente;
- Hematúria: presença de sangue vivo na urina (considerou-se RAM apenas a hematúria macroscópica).

Tabela 9. Reações adversas como causa de óbito

Paciente (idade e sexo)	Medicamento	Reação	Evolução
74 anos feminino	vincristina + ciclofosfamida	neutropenia (causa da internação)	septicemia
78 anos masculino	amitriptilina	hepatite colestática (causa da internação)	insuficiência hepática aguda
76 anos masculino	glibenclamida	hipoglicemia (causa da internação)	coma hipoglicêmico
77 anos feminino	clortalidona	hiponatremia (causa da internação)	coma
83 anos masculino	digoxina	intoxicação digitálica (causa da internação)	arritmia e choque cardiogênico
90 anos feminino	hidrocortisona	hemorragia digestiva alta (durante a internação)	choque hipovolêmico

Tabela 10. Interações medicamentosas

Interação	Frequência	Medicamentos envolvidos
hipocalemia	10	furosemida + hidrocortisona (3), hidrocortisona + fenoterol (3), furosemida + fenoterol (1), furosemida + hidrocortisona + fenoterol (1), furosemida + dexametasona + fenoterol (1), hidrocortisona + hidroclorotiazida (1)
diarréia	4	ceftriaxona + clindamicina (2), ceftriaxona + metronidazol (1), ceftriaxona + eritromicina (1)
hipotensão	3	captopril + furosemida + carvedilol (1), captopril + metildopa (1), captopril + propranolol (1)
hipercalemia	2	captopril + espironolactona (2)
insuficiência renal aguda	2	amicacina + imipenem (1), furosemida + espironolactona (1)
desidratação	1	clortalidona + furosemida (1)
fibrilação atrial aguda	1	aminofilina + fenoterol (1)
gastrite	1	ácido acetilsalicílico + diclofenaco de sódio (1)
hematúria	1	ácido acetilsalicílico + heparina (1)
hipoglicemia	1	glibenclamida + metformina (1)
hipotensão ortostática	1	amlodipina + captopril (1)
neutropenia	1	ciclofosfamida + vincristina (1)
taquicardia paroxística supraventricular	1	aminofilina + fenoterol (1)
tosse	1	captopril + enalapril (1)

Tabela 11. Medicamentos, DDDs e correspondentes reações adversas

Medicamento	DDD	Frequência	Reações
captopril	50mg	28	hipercalcemia (7), hipotensão (6), insuficiência renal aguda (5), tosse (4), hipotensão ortostática (2), <i>rash</i> cutâneo (2), insuficiência renal crônica agudizada (1), angioedema de Quincke (1)
furosemida	40mg	25	hipocalemia (10), desidratação (7), insuficiência renal aguda (4), hiponatremia (1), hipotensão (1), hipotensão ortostática (1), vômitos (1)
hidrocortisona	30mg	13	hipocalemia (10), hemorragia digestiva (1), hipertensão arterial (1), hiperglicemia (1)
ácido acetilsalicílico	200mg*	12	epigastria (3), hemorragia digestiva (3), gastrite (2), hematúria (2), prurido (1), <i>rash</i> cutâneo (1)
fenoterol	4mg	10	hipocalemia (6), palpitações (1), taquicardia (1), taquicardia paroxística supraventricular (1), fibrilação atrial aguda (1)
ceftriaxona	2g	9	diarréia (5), <i>rash</i> cutâneo (4)
aminofilina	600mg	8	fibrilação atrial aguda (4), taquicardia paroxística supraventricular (2), palpitações (1), taquicardia (1)
clortalidona	25mg	8	hipocalemia (4), hiponatremia (2), desidratação (2)
digoxina	0,25mg	8	intoxicação digital (5), bloqueio atrioventricular grau 1 (2), bradicardia (1)
amiodarona	200mg	6	alteração do paladar (1), bloqueio atrioventricular total (1), bloqueio atrioventricular grau 2 (1), bradicardia (1), náuseas (1), vômitos (1)
eritromicina	1g	6	diarréia (1), dispepsia (1), distensão abdominal (1), gosto amargo na boca (1), náuseas (1), vômitos (1)
ciprofloxacino	0,5g	5	<i>rash</i> cutâneo (2), sensação de sufocação (1), insuficiência renal crônica agudizada (1), diarréia (1)
diazepam	10mg	5	sonolência (5)
prednisona	10mg	5	epigastria (2), hiperglicemia (1), hipertensão arterial (1), diplopia (1)
propranolol	160mg	5	congestão pulmonar (3), hipotensão (1), broncoespasmo (1)
dexametasona	1,5mg	4	hiperglicemia (2), hipocalemia (2)
glibenclamida	10mg	4	hipoglicemia (3), trombocitopenia (1)
insulina NPH	40U	4	hipoglicemia (4)
metildopa	1g	4	sonolência (2), hipotensão (1), hipotensão ortostática (1)
espironolactona	75mg	3	hipercalcemia (2), insuficiência renal aguda (1)
heparina	10.000U	3	trombocitopenia (2), hematúria (1)

hidroclorotiazida	25mg	3	hipocalemia (3)
insulina regular	40U	3	hipoglicemia (3)
isossorbida	40mg	3	cefaléia (2), hipotensão (1)
warfarina	7,5mg	3	hematoma (2), hematúria (1)
amicacina	1g	2	insuficiência renal aguda (2)
amlodipina	5mg	2	hipotensão ortostática (2)
carbamazepina	1g	2	náuseas (1), vômitos (1)
carvedilol	37,5mg	2	bradicardia (1), hipotensão (1)
clindamicina	1,2g	2	diarréia (2)
diclofenaco / colestiramina	0,1g	2	náuseas (1), vômitos (1)
nifedipina	30mg	2	calor no rosto (1), cefaléia (1)
amitriptilina	75mg	1	hepatite colestática (1)
ampicilina	2g	1	rash cutâneo (1)
atenolol	75mg	1	hipotensão ortostática (1)
ceftazidima	4g	1	diarréia (1)
ciclofosfamida	**	1	neutropenia (1)
cimetidina	800mg	1	confusão mental (1)
deslanósido	1mg	1	bloqueio atrioventricular grau 1 (1)
diclofenaco sódico	100mg	1	gastrite (1)
dipirona/prometazina / adifenina	3g/25mg	1	rebaix. de nível de consciência (1)
enalapril	10mg	1	tosse (1)
hidróxido de alumínio	**	1	obstipação intestinal (1)
imipenem/cilastina	2g	1	insuficiência renal aguda (1)
imipramina	100mg	1	neuropatia periférica (1)
levomepromazina	100mg	1	rebaix. do nível de consciência (1)
meperidina	0,4g	1	sonolência (1)
metformina	2g	1	hipoglicemia (1)
metilprednisolona	20mg	1	epigastria (1)
metronidazol	1,5g	1	diarréia (1)
n-acetilcisteína	0,5g	1	epigastria (1)
nitrofurantoína	200mg	1	insuficiência renal aguda (1)
nitroglicerina	100mg	1	hipotensão (1)
omeprazol	20mg	1	diarréia (1)
oxcarbazepina	1g	1	hepatite colestática (1)
prometazina	25mg	1	sonolência (1)
propatilnitrato	30mg	1	hipotensão (1)
risperidona	5mg	1	convulsões (1)
sinvastatina	15mg	1	hepatite aguda (1)
sulfato ferroso	900mg	1	prurido (1)
tenoxicam	20mg	1	gastrite (1)
tramadol	0,3g	1	vômitos (1)
vancomicina	2g	1	insuficiência renal aguda (1)
vincristina	**	1	neutropenia (1)

- * a DDD do ácido acetilsalicílico, segundo a fonte consultada, equivale a “1 comprimido”. Devido a essa indefinição, e considerando a existência de comprimidos de várias dosagens diferentes, por conveniência optou-se pela padronização da DDD desse medicamento em 200mg.
- ** o ATC da OMS não provê essas DDDs.

Tabela 12. Medicamentos prescritos e correspondentes frequências e porcentagens de pacientes com RAM (medicamentos inapropriados em negrito)

Medicamento	Nº Pacientes	% Pacientes	Nº Pacientes com RAM	% Pacientes com RAM
captopril	138	74,19	25	18,1
ácido acetilsalicílico	108	58,06	12	11,1
furosemida	95	51,08	24	25,3
heparina	93	50,00	3	3,2
ranitidina	79	42,47	0	0,0
ceftriaxona	77	41,40	8	10,4
brometo de ipratrópio	73	39,25	0	0,0
fenoterol	70	37,63	10	14,3
dipirona	62	33,33	0	0,0
diazepam	48	25,81	5	10,4
insulina regular	46	24,73	3	6,5
omeprazol	46	24,73	1	2,2
espironolactona	45	24,19	3	6,7
digoxina	43	23,12	8	18,6
cloreto de potássio	41	22,04	0	0,0
metoclopramida	37	19,89	0	0,0
aminofilina	36	19,35	8	22,2
deslanósido	36	19,35	1	2,8
ciprofloxacino	35	18,82	5	14,3
propranolol	35	18,82	5	14,3
hidroclorotiazida	34	18,28	3	8,8
isossorbida	33	17,74	3	9,1
amiodarona	32	17,20	3	9,4
glibenclamida	32	17,20	4	12,5
hidrocortisona	31	16,67	12	38,7
propranolol	31	16,67	1	3,2
clindamicina	27	14,52	2	7,4
clortalidona	26	13,98	7	26,9
eritromicina	24	12,90	4	16,7
insulina NPH	24	12,90	4	16,7
nifedipina	24	12,90	2	8,3
enoxaparina	23	12,37	0	0,0
metildopa	20	10,75	4	20,0
midazolam	20	10,75	0	0,0
prednisona	20	10,75	5	25,0
sinvastatina	18	9,68	1	5,6
ceftazidima	16	8,60	1	6,3
dopamina	16	8,60	0	0,0
cimetidina	15	8,06	1	6,7
amlodipina	14	7,53	2	14,3
dimeticona	13	6,99	0	0,0
glicose	13	6,99	0	0,0

tramadol	13	6,99	1	7,7
vancomicina	13	6,99	1	7,7
cefepime	12	6,45	0	0,0
haloperidol	12	6,45	0	0,0
metformina	12	6,45	1	8,3
metronidazol	11	5,91	1	9,1
ácido fólico	10	5,38	0	0,0
amicacina	10	5,38	2	20,0
diclofenaco sódico	10	5,38	1	10,0
fenitoína	10	5,38	0	0,0
fitomenadiona	10	5,38	0	0,0
warfarina	10	5,38	2	20,0
imipenem /cilastina	9	4,84	1	11,1
lactulose	9	4,84	0	0,0
cefalexina	8	4,30	0	0,0
complexo B	8	4,30	0	0,0
hidróxido de alumínio	8	4,30	1	12,5
paracetamol	8	4,30	0	0,0
salbutamol	8	4,30	0	0,0
terbutalina	8	4,30	0	0,0
clorpropamida	7	3,76	0	0,0
fluoxetina	7	3,76	0	0,0
nitroprusiato de sódio	7	3,76	0	0,0
sulfato ferroso	7	3,76	1	14,3
ampicilina	6	3,23	1	16,7
cefalotina	6	3,23	0	0,0
cinarizina	6	3,23	0	0,0
enalapril	6	3,23	1	16,7
amitriptilina	5	2,69	1	20,0
carbamazepina	5	2,69	1	20,0
carvedilol	5	2,69	2	40,0
clopidogrel	5	2,69	0	0,0
dexametasona	5	2,69	3	60,0
dexclorfeniramina	5	2,69	0	0,0
diltiazem	5	2,69	0	0,0
fenobarbital	5	2,69	0	0,0
nimodipina	5	2,69	0	0,0
prometazina	5	2,69	1	20,0
sulfametoxazol / trimetoprima	5	2,69	0	0,0
atenolol	4	2,15	1	25,0
benzilpenicilina	4	2,15	0	0,0
butilescopolamina	4	2,15	0	0,0
clonazepam	4	2,15	0	0,0
levotiroxina	4	2,15	0	0,0
manitol	4	2,15	0	0,0

meperidina	4	2,15	1	25,0
noradrenalina	4	2,15	0	0,0
oxacilina	4	2,15	0	0,0
sulfato de magnésio	4	2,15	0	0,0
alopurinol	3	1,61	0	0,0
dipirona / prometazina / adifenina	3	1,61	1	33,3
dobutamina	3	1,61	0	0,0
gluconato de cálcio	3	1,61	0	0,0
imipramina	3	1,61	1	33,3
lorazepam	3	1,61	0	0,0
norfloxacinol	3	1,61	0	0,0
periciazina	3	1,61	0	0,0
poliestirenosulfonato de cálcio	3	1,61	0	0,0
celecoxib	2	1,08	0	0,0
cetoconazol	2	1,08	0	0,0
ciclofosfamida	2	1,08	1	50,0
cloranfenicol	2	1,08	0	0,0
clorpromazina	2	1,08	0	0,0
complexo vitamínico	2	1,08	0	0,0
fentanila	2	1,08	0	0,0
flunarizina	2	1,08	0	0,0
hidroxiuréia	2	1,08	0	0,0
levomepromazina	2	1,08	1	50,0
losartam	2	1,08	0	0,0
metilprednisolona	2	1,08	1	50,0
metoprolol	2	1,08	0	0,0
morfina	2	1,08	0	0,0
n-acetilcisteína	2	1,08	1	50,0
óleo mineral	2	1,08	0	0,0
paracetamol / codeína	2	1,08	0	0,0
risperidona	2	1,08	1	50,0
sertralina	2	1,08	0	0,0
tenoxicam	2	1,08	1	50,0
ácido mucopolissacárido- polissulfúrico	1	0,54	0	0,0
albendazol	1	0,54	0	0,0
alprazolam	1	0,54	0	0,0
amoxicilina	1	0,54	0	0,0
ampicilina/sulbactam	1	0,54	0	0,0
anfotericina B	1	0,54	0	0,0
beclometasona	1	0,54	0	0,0
bicalutamida	1	0,54	0	0,0
bicarbonato de sódio	1	0,54	0	0,0
biperideno	1	0,54	0	0,0

bisacodil	1	0,54	0	0,0
bromazepam	1	0,54	0	0,0
buspirona	1	0,54	0	0,0
deferroxamina	1	0,54	0	0,0
diclofenaco / colestiramina	1	0,54	1	100,0
diclofenaco potássico	1	0,54	0	0,0
dimenidrinato	1	0,54	0	0,0
dinitrato de isossorbida	1	0,54	0	0,0
dipiridamol	1	0,54	0	0,0
doxazosina	1	0,54	0	0,0
doxorrubina	1	0,54	0	0,0
estreptoquinase	1	0,54	0	0,0
famotidina	1	0,54	0	0,0
fenazopiridina	1	0,54	0	0,0
filgrastima	1	0,54	0	0,0
gangliosídeos	1	0,54	0	0,0
gaserelina	1	0,54	0	0,0
ginkgo biloba	1	0,54	0	0,0
hidroclorotiazida / amilorida	1	0,54	0	0,0
levodopa / benserazida	1	0,54	0	0,0
levodopa / carbidopa	1	0,54	0	0,0
loperamida	1	0,54	0	0,0
maleato de ergonovina	1	0,54	0	0,0
metimazol	1	0,54	0	0,0
moxifloxacino	1	0,54	0	0,0
nateglinida	1	0,54	0	0,0
neomicina	1	0,54	0	0,0
nimesulida	1	0,54	0	0,0
nistatina	1	0,54	0	0,0
nitrofurantoína	1	0,54	1	100,0
nitroglicerina	1	0,54	1	100,0
nortriptilina	1	0,54	0	0,0
ocitocina	1	0,54	0	0,0
ondansetron	1	0,54	0	0,0
oxcarbazepina	1	0,54	1	100,0
oxibutinina	1	0,54	0	0,0
pentoxifilina	1	0,54	0	0,0
propofol	1	0,54	0	0,0
ramipril	1	0,54	0	0,0
teicoplanina	1	0,54	0	0,0
teofilina	1	0,54	0	0,0
tiamina	1	0,54	0	0,0
tiopental	1	0,54	0	0,0
vincristina	1	0,54	1	100,0
xilocaina	1	0,54	0	0,0

Tabela 13. Associação entre medicamento impróprio e faixa etária

Medicamento impróprio		Não	Sim	Total
Faixa etária				
60 a 79	Frequência %	39 27,7	102 72,3	141 100,0
80 ou mais	Frequência %	22 48,9	23 51,1	45 100,0
Total	Frequência %	61 32,8	125 67,2	186 100,0

Tabela 14. Médias das doses (em DDD) dos medicamentos mais prevalentes que causaram reações adversas durante a internação, nos pacientes com e sem RAM

Medicamento	Sem Reação		Com Reação	
	N	Média	N	Média
captopril	108	1,4	22	1,4
furosemida	69	1,2	22	1,1
hidrocortisona	19	13,9	13	14,4
fenoterol	60	1,6	10	1,7
ceftriaxona	69	1,0	9	1,0
aminofilina	25	1,1	7	1,1
ácido acetilsalicílico	90	1,0	6	1,0
eritromicina	20	1,9	6	1,8
ciprofloxacino	30	0,6	5	0,7
propranolol	25	0,6	5	0,5
amiodarona	22	2,0	5	2,2

Tabela 15. Análise dos fatores implicados com RAM (fatores de risco significativos em negrito)

Variável	Odds ratio	Intervalo de confiança de 95% para o odds ratio	
		Limite inferior	Limite superior
sexo	0,47	0,21	1,04
número de medicamentos	1,10	1,03	1,17
escolaridade: 1 a 3 anos	1,49	0,64	3,46
escolaridade: 4 a 7 anos	1,94	0,76	4,93
escolaridade: mais de 7 anos	3,58	0,49	26,03
AVD	1,31	0,60	2,88
MEEM	0,79	0,32	1,99
história de quedas	1,04	0,49	2,17
etilismo	0,32	0,10	1,01
história prévia de RAM	0,92	0,44	1,93
uso de medicamento inapropriado	2,32	1,17	4,58
número de diagnósticos	1,41	1,06	1,86
doença hepática	1,91	0,35	10,35
doença renal	1,30	0,37	4,58
faixa etária: 70 a 79 anos	1,26	0,54	2,92
faixa etária: 80 anos ou mais	1,25	0,45	3,47

Definição de algumas variáveis:

- Número de medicamentos: para os pacientes com RAM como causa da internação ou à internação, considerou-se o número de medicamentos utilizados antes da internação; para os pacientes com RAM durante a internação, considerou-se o número de medicamentos utilizados durante a internação; para os pacientes com RAM como causa ou à internação e durante a internação e para os pacientes sem RAM, considerou-se o número total de medicamentos;
- AVD: atividades da vida diária determinadas pelo índice de Katz; a pontuação obtida caracteriza a presença ou ausência de dependência;

- MEEM: instrumento de avaliação da memória e funções cognitivas; a interpretação depende do grau de escolaridade;
- História de quedas: definida para o paciente que apresentou no mínimo dois episódios no último ano;
- Etilismo: ingestão a partir de 3 unidades de etanol por dia para o sexo masculino e de 2 unidades para o feminino (equivalente a 100ml de cerveja ou 85ml de aguardente/rum para o sexo masculino)^[161-162];
- História prévia de RAM: antecedente positivo de reação adversa, independentemente do tipo;
- Doença hepática e doença renal: foram considerados os pacientes com os correspondentes diagnósticos, desde que implicassem quadros de insuficiência orgânica.

Referências

1. Davies DM. History. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editors. Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions. Fifth edition. London: Chapman & Hall Medical, 1998: 1-5.
2. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Report of a WHO meeting. Geneve: WHO, 1969: 1-24. (Technical Report Series, n.425).
3. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: a critical review. JAMA 1975 Dec; 234 (12): 1236-41.
4. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, et al. Factors associated with preventable adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1994 Sep; 51(18): 2268-72.
5. Melmon KL. Preventable drug reactions — causes and cures. N Engl J Med 1971 Jun; 284(24): 1361-8.
6. Lucas LM, Colley CA. Recognizing and reporting adverse drug reactions. West J Med 1991 Feb; 156: 172-5.
7. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reactions monitoring — cost and benefit considerations part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997; 6(Suppl.3): S71-S77.

8. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, et al. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998 Apr; 316(7140): 1295-8.
9. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002 Dec; 50(12): 1962-8.
10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200-5.
11. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277(4): 301-6.
12. Moore N, Lecointre D, Noblet C, et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Mar; 45(3): 301-8.
13. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, et al. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001(12); 56: 935-41.
14. Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977 Mar; 21(3): 247-54.
15. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. *JAMA* 1979 Aug; 242(7): 623-8.

16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 Aug; 30 (2): 239-45.
17. Venulet J, Ciucci AG, Berneker GC. Updating of a method for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986 Oct; 24(10): 559-68.
18. Bénichou C, Danan G. A new method for drug causality assessment: RUCAM. In: Bénichou C, editor. *Adverse Drug Reactions. A Practical Guide to Diagnosis and Management*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1994: 277-83.
19. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. *Principios de Epidemiología del Medicamento*. Segunda edición. Barcelona: Masson, 1993: 147-70.
20. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, et al. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991 Nov; 39(11): 1093-9.
21. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991 Nov; 266(20): 2847-51.
22. Schneider JK, Mion LC, Frengley JD. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am J Hosp Pharm* 1992 Jan; 49(1): 90-6.
23. van Kraaij DJW, Haagsma CJ, Go IH, et al. Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. *Neth J Med* 1994 May; 44(5): 166-73.

24. González-Martín G, Yáñez LC, Valenzuela EA. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes geriátricos hospitalizados. Estudio prospectivo. *Rev Méd Chile* 1997 Oct; 125(10): 1129-36.
25. Artiles MG, Alvarez ES, Sánchez-Colomer MG. Reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos en um servicio de urgencia. *Rev Esp Salud Pública* 1999 Julio-Agosto; 73(4): 511-8.
26. Gholami K, Shalviri G. Factors associated with preventability, predictability and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1999 Feb; 33(2): 236-40.
27. Cooper JW. Adverse drug reaction-related hospitalization of nursing facility patients: a 4-year study. *South Med J* 1999 May; 92(5): 485-90.
28. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf* 2000 Feb; 22(2): 161-8.
29. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(3): 237-41.
30. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004 July; 329(7456): 15-9.
31. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000 Oct; 356(9237):1255-9.

-
32. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf* 2000 Jun; 22(6): 415-23.
 33. World Health Organization. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Report of a WHO Scientific Group on the Epidemiology of Aging. Geneva: WHO, 1984: 1-84. (Technical Report Series, n.706).
 34. Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1969 Mar; 1(643): 536-40.
 35. Klein U, Klein M, Sturm H, et al. The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. *Int J Clin Pharmacol* 1976; 13(3): 187-95.
 36. Ouslander J. Drug therapy in the elderly. *Ann Int Med* 1981; 95(6): 711-22.
 37. Michocki RJ, Lamy PP. A "risk" approach to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc* 1988 Jan; 36(1): 79-81.
 38. Denham MJ. Adverse drug reactions. *Br Med Bull* 1990 Jan; 46(1): 53-62.
 39. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991 Jun; 114(11): 956-66.
 40. Walker J, Wynne H. Review: the frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Ageing* 1994 May; 23(3): 255-9.
 41. Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, et al. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs & Aging* 1999 Feb; 14(2): 141-52.

-
42. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. Clin Pharmacokinet 1998 Jul; 35(1): 49-64.
 43. Hoigné R, Lawson DH, Weber E. Risk factors for adverse drug reactions — epidemiological approaches. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39(4): 321-5.
 44. Stein BE. Avoiding drug reactions: seven steps to writing safe prescriptions. Geriatrics 1994 Sep; 49(9): 28-36.
 45. Lamy PP. Comparative pharmacokinetic changes and drug therapy in an older population. J Am Geriatr Soc 1982 Nov; 30(Suppl 11): S11-S19.
 46. Tumer N, Scarpace PJ, Lowenthal DT. Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1992; 32: 271-302.
 47. Williams L, Lowenthal DT. Drug therapy in the elderly. South Med J 1992; 85(2): 127-31.
 48. Scharf S, Christophidis N. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Med J Aust 1993 Mar; 158(6): 395-402.
 49. Cusack BJ, Nielson CP, Vestal RE. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. In: Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's Drug Treatment. Fourth edition. Auckland: Adis International, 1997: 173-223.
 50. Sjöqvist F, Alván F. Aging and drug disposition : metabolism. J Chron Dis 1983; 36(1): 31-7.

-
51. Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(5): 540-4.
 52. Wilkinson GR. Drug distribution and renal excretion in the elderly. *J Chron Dis* 1983; 36(1): 91- 102.
 53. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
 54. Crooks J. Aging and drug disposition: pharmacodynamics. *J Chron Dis* 1983; 36(1): 85-90.
 55. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I: sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc* 1988 Feb; 36(2): 142-9.
 56. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 121-6.
 57. Gorbien MJ, Bishop J, Beers MH, et al. Iatrogenic illness in hospitalized elderly people. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(10): 1031-42.
 58. Johnstone DM, Kirking DM, Vinson BE. Comparison of adverse drug reactions detected by pharmacy and medical records departments. *Am J Health-Syst Pharm* 1995 Feb; 52(3): 297-301.
 59. Ostrom J, Hammarlund ER, Christensen DB, et al. Medication usage in an elderly population. *Med Care* 1985; 23(2): 157-64.
 60. Lamy PP. The elderly and drug interactions. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34(8): 586-92.

-
61. Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, et al. Polipharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. *Dan Med Bull* 1998; 45(2): 210-3.
 62. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharm Ther* 2000; 38(11): 504-13.
 63. Hutchinson TA, Flegel KM, Kramer MS, et al. Frequency, severity and risk factors for adverse drug reactions in adult out-patients: a prospective study. *J Chron Dis* 1986; 39(7): 533-42.
 64. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, et al. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988 Dec; 36(12): 1092-8.
 65. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989 Aug; 321(5): 303-9.
 66. Wu WK, Pantaleo N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *Am J Health-Syst Pharm* 2003 Feb; 60(3): 253-9.
 67. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003 Dec; 1(2): 82-9.
 68. von Renteln-Kruse, W. Does frailty predispose to adverse drug reactions in older patients? (letter). *Age Ageing* 2000 Sep; 29(5): 461-2.
 69. Lawson DH. Epidemiology. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editors. *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*. Fifth edition. London: Chapman & Hall Medical, 1998: 6-19.

-
70. Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1966 Oct; 65(4): 629-40.
 71. Naranjo CA, Ruiz I, Busto U, et al. Un estudio prospectivo de farmacovigilancia en el hospital clinico de la Universidad de Chile. *Rev Méd Chile* 1978; 106(3): 176-81.
 72. Levy M, Lipshitz M, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Am J Med Sci* 1979 Jan-Feb; 277(1): 49-56.
 73. Courtman BJ, Stallings SB. Characterization of drug-related problems in elderly patients on admission to a medical ward. *Can J Hosp Pharm* 1995 Jun; 48(3): 161-6.
 74. Naranjo CA, Valdenegro C, Gonzalez G. Influencia de la enfermedad hepatica em la incidência de reacciones adversas a los medicamentos. *Rev Méd Chile* 1978; 106(3): 200-4.
 75. Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA* 1974; 228(6): 713-7.
 76. Levy M, Kletter-Hemo D, Nir I, et al. Drug utilization and adverse drug reactions in medical patients. *Isr J Med Sci* 1977 Nov; 13(11): 1065-72.
 77. Cunningham G, Dodd TRP, Grant DJ, et al. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent assessment. *Age Ageing* 1997; 26(5): 375-82.

-
78. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, et al. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 May; 56(2): 181-6.
 79. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission. *Int Med J* 2001 May-Jun; 31(4): 199-205.
 80. Doval DC, Nath C, Gulati A, et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients. *Indian J Med Res* 1983 Jun; 77: 895-901.
 81. Colt HG, Shapiro AP. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37(4): 323-6.
 82. Garijo B, Abajo FJ, Castro MAS, et al. Hospitalizaciones motivadas por fármacos: un estudio prospectivo. *Rev Clín Esp* 1991; 188(1): 7-12.
 83. Mannesse CK, Derkx FH, Ridder MAJ, et al. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000 Jan; 29(1): 35-9.
 84. van den Bemt PMLA, Egberts AW, Verzijl JM, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci* 2000; 22(2): 62-6.
 85. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 Jan-Feb; 11(1): 65-72.
 86. Somers A, Petrovic M, Robays H, et al. Reporting adverse drug reactions on a geriatric ward: a pilot project. *Eur J Clin Pharmacol* 2003 Feb; 58(10): 707-14.

-
87. May FE, Fuller S, Stewart RB. Drug use and adverse drug reactions prior to and during hospitalization. *J Am Pharm Assoc* 1977 Sep; 17(9): 560-8.
 88. Veehof LJG, Stewart RE, de Jong BM, et al. Adverse drug reactions and polipharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999 Sep; 55(7): 533-6.
 89. Larmour I, McGrath B. Hospital admissions due to drug reactions (letter). *Med J Aust* 1991; 155(3): 204.
 90. Greenblatt DJ, Allen MD, Shader RI. Toxicity of high-dose flurazepam in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21(3): 355-61.
 91. World Health Organization. Adverse drug reactions in the elderly. In: *Drugs for the Elderly*. Copenhagen: WHO, 1989: 23-8.
 92. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991 Sep; 151(9): 1825-32.
 93. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997 Jul; 157(14): 1531-6.
 94. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156(3): 385-91.
 95. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003 Dec; 163(22): 2716-24.

96. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, et al. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992 Jul; 21(4): 294-300.
97. Giron MST, Wang HX, Bernsten C, et al. The appropriateness of drug use in an older nondemented and demented population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(3): 277-83.
98. Onder G, Landi F, Cesari M, et al. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(2): 157-62.
99. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet* 1995; 346(8966): 32-6.
100. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003 Apr; 289(13): 1652-8.
101. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs & Aging* 1998 Jun; 12(6): 485-94.
102. Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(8): 944-8.
103. Martin U, George C. Drugs and the elderly. In: Mann R, Andrews E, editors. *Pharmacovigilance*. Chichester, London: John Wiley & Sons, 2002: 77-96.
104. Brodie MJ, Feely J. Adverse drug interactions. *Br Med J* 1988 Mar; 296(6625): 845-9.

-
105. Goodwin G. Pharmaceutical challenges in the elderly: drug-drug interactions. www.wramc.amedd.army.mil/gmserv/Preclinic_Conferences/GPMG/Drugdrugdoc (acesso em 24/11/2003).
 106. Quinn DI, Say RO. Clinically important drug interactions. In: Speight TM, Holford NHG, editors. *Avery's Drug Treatment*. Fourth edition. Auckland: Avis International, 1997: 301-8.
 107. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997; 315(7115): 1096-9.
 108. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963 Sep; 185(12): 914-9.
 109. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov; 12(3): 189-98.
 110. Herrera Jr E, Caramelli P, Silveira ASB, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002 Apr-Jun; 16(2): 103-8.
 111. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. *Principios de Epidemiología del Medicamento*. Segunda edición. Barcelona: Masson, 1993: 219-31.
 112. Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Fourteenth edition. New York: Elsevier Science, 2000.

-
113. Micromedex Healthcare Series (database on CDRom). Syracuse, USA: Thomson Micromedex: vols. 113 (July-Set 2002), 114 (Oct-Dec 2002), 115 (Jan-Mar 2003), 116 (Apr-Jun 2003), 117(July-Set 2003), 118 (Oct-Dec 2003), 119 (Jan-Mar 2004), 120 (Apr-Jun 2004).
 114. Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editors. Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions. Fifth edition. London: Chapman & Hall Medical, 1998.
 115. Bénichou C. Adverse Drug Reactions. A Practical Guide to Diagnosis and Management. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1994.
 116. Capellà D. Descriptive tools and analysis. In: WHO, editor. Drug Utilization Studies / Methods and Use. Copenhagen: World Health Organization Regional Publications, 1993: 55-77 (European Series n. 45).
 117. WHO. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Third edition. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2000.
 118. WHO. ATC Index with DDDs. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2000.
 119. Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci 2002; 24(2): 46-54.
 120. Leach S, Roy SS. Adverse drug reactions: an investigation on an acute geriatric ward. Age Ageing 1986 Jul; 15(4): 241-6.
 121. Lin SH, Lin MS. A survey on drug-related hospitalization in a community teaching hospital. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1993 Feb; 31(2): 66-9.

122. Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997 Aug; 45(8): 945-8.
123. Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 Jul; 58(4): 285-91.
124. Hurwitz N, Wade OL. Intensive hospital monitoring of adverse reaction to drugs. *Br Med J* 1969 Mar; 1(643): 531-6.
125. McKenney JM, Harrison WL. Drug-related hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1976 Aug; 33(8): 792-95.
126. Zuccalà G, Pedone C, Cocchi A, et al. Older age and in-hospital development of hypokalemia from loop diuretics: results from a multicenter survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55(4): M232-8.
127. van Kraaij DJW, Jansen RWMM, Bruijns E, et al. Diuretic usage and withdrawal patterns in a dutch geriatric patient population. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(8): 918-22.
128. Swaminathan R. Disorders of metabolism 2. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editors. *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*. Fifth edition.. London: Chapman & Hall Medical, 1998: 442-540.
129. Greenblatt DJ, Duhme DW, Allen MD. Clinical toxicity of furosemide in hospitalized patients. A report of the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart J* 1977; 94(1): 6-13.

130. Naranjo CA, Busto U, Cassis L. Furosemide-induced adverse reactions during hospitalization. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35(7): 794-8.
131. Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Metabolic effects of diuretics. *Cardiology* 1994; 84(supp2): 48-56.
132. Stults BM. Digoxin use in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1982 Mar; 30(3): 158-64.
133. Bigger JT. Digitalis toxicity. *J Clin Pharmacol* 1985; 25(7): 514-21.
134. Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992 Jun; 69(18): 108G-9G.
135. Kernan WN, Castellsague J, Perlman GD, et al. Incidence of hospitalization for digitalis toxicity among elderly americans. *Am J Med* 1994 May; 96(5): 426-31.
136. Rotschild E. Acute renal failure. In: Bénichou C, editor. *Adverse Drug Reactions. A Practical Guide to Diagnosis and Management*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1994: 61-76.
137. Möricke K, Schwab M, Klotz U. Use of aminoglycosides in elderly patients. *Drugs & Aging* 1997 Apr; 10(4): 259-77.
138. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA* 1977 Feb; 237(9): 879-81.
139. Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP, et al. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974-1993, based on the data of Berne/St.Gallen. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(5): 427-30.

-
140. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, et al. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001; 250(4): 327-41.
 141. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(7): 479-82.
 142. Fialová D, Topinková E, Gambassi G. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005 Mar; 293(11): 1348-58.
 143. Col, N, Fanale, JE, Kronholm, P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990 Apr; 150(4): 841-5.
 144. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, et al. Drug-related hospital admissions: a review of australian studies published 1988-1996. *Med J Aust* 1998 Apr; 168(8): 405-8.
 145. Stuck AE, Beers MH, Steiner A, et al. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med* 1994 Oct; 154(19): 2195-200.
 146. Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in home-dwelling elderly patients. *Arch Intern Med* 2002 Aug; 162(15): 1707-12.
 147. Golden AG, Preston RA, Barnett SD, et al. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(8): 948-53.
 148. Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med* 2004 Feb; 164(3): 305-12.

149. Beers MH, Ouslander JG, Fingold SF. Inappropriate medication prescribing in skilled-nursing facilities. *Ann Intern Med* 1992; 117(8): 684-9.
150. Carvalho-Filho ET, Saporetti L, Souza MAR, et al. Iatrogenia em pacientes idosos hospitalizados. *Rev Saúde Pública* 1998; 32(1): 36-42.
151. Santos BFC, Andrei AM, Baruzzi ACM. Distúrbios do metabolismo do potássio. In: Elias Knobel, editor. *Condutas no Paciente Grave*. Segunda edição. São Paulo: Atheneu, 1998: 459-71.
152. Tchobroutsky G. Abnormal blood glucose values. In: Bénichou C, editor. *Adverse Drug Reactions. A Practical Guide to Diagnosis and Management*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1994: 97-104.
153. Masharani U, Karam JH. Diabetes Mellitus & Hypoglycemia. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2003. 42nd. edition. New York: McGraw-Hill, 2003: 1152-98.
154. Fukagawa M, Kurokawa K, Papadakis MA. Fluid & Electrolyte Disorders. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2003. 42nd edition. New York: McGraw-Hill, 2003: 839-66.
155. Solal-Céligny P. Abnormal hematologic values. In: Bénichou C, editor. *Adverse Drug Reactions. A Practical Guide to Diagnosis and Management*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1994: 13-30.
156. Massie BM, Amidon TM. Heart. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2003. 42nd edition. New York: McGraw-Hill, 2003: 312-408.

-
157. Massie BM. Systemic Hypertension. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. Current Medical Diagnosis & Treatment 2003. 42nd edition. New York: McGraw-Hill, 2003: 409-434.
 158. Messina LM, Pak LK, Tierney LM. Blood vessels and lymphatics. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. Current Medical Diagnosis & Treatment 2003. 42nd edition. New York: McGraw-Hill, 2003: 435-468.
 159. Cunha UGV. Hipotensão ortostática. In: Freitas EV, Py L, Néri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002: 263-65.
 160. Lewis RP. Clinical use of serum digoxin concentrations. Am J Cardiol 1992; 69(18): 97G-107G.
 161. Mincis M. Doença Hepática Alcoólica. In: Federação Brasileira de Gastroenterologia. A Gastroenterologia no Brasil. Rio de Janeiro: Revinter, 2001: 93-107.
 162. Laranjeira R, Jerônimo C. Dependência e uso nocivo de álcool. In: Prado FC, Ramos JA, Valle JR. Atualização Terapêutica: Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. 20^a edição. São Paulo: Livraria Editora Artes Médicas, 2001: 1318-25.

Apêndice

Roger Olney
Editor
Drugs & Aging
Adis International Ltd
Private Bag 65901
Mairangi Bay
Auckland
(New Zealand)

São Paulo, April 22nd, 2005

Dear Editor,

Enclosed please find a manuscript entitled: “Adverse Drug Reactions among an elderly hospitalized population – Inappropriate prescription is a leading cause” that we would like to submit to Drugs & Aging.

This paper describes a survey conducted in a 18-bed ward of a public hospital in São Paulo (Brazil) during two years actively searching for adverse drug reactions in elderly patients. To our opinion, this paper could be interesting for Drugs & Aging readers because it highlights two different aspects of the unwanted effects of medicines: (1) their high frequency, when actively searched, and (2) that in our study sample a high proportion of adverse effects were attributed to drugs that some standards do not recommend for aged people. These ideas are interesting in order to try to avoid unnecessary side effects among hospitalised patients with an appropriate rational drug use policy.

The present manuscript proposes the version that contains almost the whole description of the study but it could be shortened for editorial purposes, in case you find that this study is interesting for your readers.

We have not send this article for review to any other Journal and the authors have no conflict of interest.

We look forward to hear from you at your earliest convenience.

Sincerely,

Maria Cristina G Passarelli
e-mail: mcpassarelli@uol.com.br

**Adverse drug reactions among an elderly hospitalized population:
inappropriate prescription is a leading cause**

Authors:

- Maria Cristina G. Passarelli, MD (School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil)
- Wilson Jacob Filho, MD, PhD (School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil)
- Albert Figueras, MD (Fundació Institut Català de Farmacologia and Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain)

Running title:

“Adverse drug reactions in hospitalized patients”

Abstract

Introduction: Adverse drug reactions represent a great health-public problem of the aged. In order to better evaluate it in Brazil, this study had the aim to assess the prevalence of adverse drug reactions (ADR) among an elderly hospitalized population, to describe the most common adverse reactions and the principal medications involved, and to determine the risk factors implicated in the appearance of such reactions.

Methods: The subjects were 186 elderly people admitted to the internal medicine service of a teaching hospital, who were assessed by a single observer using a method for actively searching for adverse drug reactions. The degree of probability for each adverse reaction was determined using the Naranjo's algorithm.

Results: The mean ($\pm$ SD) age of the patients studied was 73.66 ± 9.15 years and the mean ($\pm$ SD) number of medications prescribed for each patient was 10.9 ± 5.9 . Up to 115 patients (61.8%) of the study population presented at least one ADR. A total of 199 adverse drug reactions were found: an average of 1.73 per patient. For 11.3% of the patients, the ADR was the cause of the hospitalization; for 17.2% the ADR was present upon hospitalization, but not as the cause; and for 46.2% an ADR was presented during the hospitalization. The most common serious ADR were acute renal insufficiency, hyperkalemia and postural hypotension. The medications that were most involved as a cause of ADR were captopril and furosemide. Almost a quarter of the patients presenting an ADR were prescribed drugs considered inappropriate for elderly. By means of a multiple logistic regression model, the following were considered to be significant risk factors for the appearance of ADR:

the number of diagnoses (OR = 1.41; 95% CI: 1.06-1.86), the number of medications (OR = 1.10; 95% CI: 1.03-1.17) and the use of medication that is inappropriate for the elderly (OR = 2.32; 95% CI: 1.17-4.58).

Discussion: The three risk factors that showed a significant association with the appearance of ADR seem to have a very coherent relationship between each other. It is reasonable to expect that patients who present several diagnoses will need various drugs and may have a greater risk of receiving an inappropriate one.

Conclusion: Significant prevalence of adverse drug reactions was found among hospitalized elderly people. The risk factors associated with these were the number of diagnoses, the number of medications and the use of medication considered to be inappropriate.

Key words: adverse drug reactions; elderly; hospitalization; therapy.

Introduction

Adverse drug reactions (ADR) are an important cause of morbidity and mortality. It has been estimated that ADR occur in 10 to 20% of all hospitalized patients^[1], while their prevalence as the cause of hospital admissions ranges from 3 to 6% among patients of all ages^[2-5] and from 3 to 24% among the elderly population^[6].

It is believed that it is precisely the elderly who present greater propensity to the appearance of ADR, because of their use of multiple drugs, the pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations intrinsic to aging and the loss of functional reserve in the body^[7]. The adverse reactions may be underestimated in the elderly, because it is not always considered that virtually any signs and symptoms presented by these patients, even the most vague ones, may be associated with the action of a drug. Such data take on even more relevance when it is taken into account that most ADR are predictable and therefore preventable^[8-9]. Considering the increase in the average life expectancy and the high consumption of drugs among the elderly, it would be of great interest to have a systematic assessment of all the variables implicated in ADR within this population. This would allow future planning of strategies directed towards groups at risk, with the aim of prevention and early control of such reactions.

The objectives of the present study were: to assess the prevalence of adverse reactions among an elderly hospitalized population; to describe the most common adverse reactions in this population; to determine the most frequent drugs associated with adverse reactions; and to characterize the risk factors implicated with these reactions.

Methods

This study was conducted in the Municipal Hospital Center of Santo André, State of São Paulo, which is a teaching hospital linked to the School of Medicine of the ABC Foundation. Specifically, it was conducted in an 18-bed ward of the internal medicine department that was divided equally between male and female patients over a period of 640 days, from September 2002 to May 2004. The 736 patients hospitalized in these beds were assessed independently of their age. All patients in a condition that was so serious that it made data collection impossible were excluded from the study, such as those who were intubated under mechanical ventilation and/or at deep stages of coma. Patients who had already been interned in other sectors of the hospital for at least seven days before admission to the internal medicine ward were also excluded, because in such cases it was deemed that an exact diagnosis of adverse reactions that might have occurred earlier would not be possible.

Each patient included in the study was assessed every day by the researcher, starting on the date of admission. A form was filled out, recording data such as age, sex, schooling level attained, history of alcohol use, previous adverse reactions, active diagnoses, list of all drugs utilized before and during hospitalization with their respective doses, list of the results of supplementary tests performed during hospitalization, record of all occurrences and complications observed during hospitalization that could be interpreted as adverse drug reactions, date of hospitalization and date of release or death. For the patients aged 60 years or over, their history of falls was also investigated, and their functional state was evaluated via the Katz index of Activities of Daily Living (ADL) scale^[10]. This index consists

of an instrument for assessing autonomy and independence, which measures the capacity for performing the basic activities of daily life. The Mini Mental State Examination (MMSE) was also applied^[11]: this had the aim of examining memory and cognitive function. In the interpretation of the MMSE, the following cutoff scores were used: for illiterate individuals, 19; for 1 to 3 years of schooling, 23; for 4 to 7 years of schooling, 24; for more than 7 years of schooling, 28^[12]. It should be stressed that, in this study, all patients aged 60 years and over were considered to be elderly, because according to the World Health Organization this is the age that corresponds to the start of old age in developing countries ^[13].

For diagnosing the adverse reactions, a hospital drug surveillance method known as Active Search was applied^[14]. In this method, a group of patients who theoretically are more susceptible to such reactions is selected, which in this case consists of elderly patients. This group is then followed up intensively for a given period, with the objective of identifying the adverse drug reactions. The present study therefore began with the characterization of all the drugs utilized by each patient. From this, a wide-ranging investigation was undertaken with the aim of defining all the potential adverse reactions that could be associated with each of the drugs. This investigation was done using Meyler's Side Effects of Drugs^[15] and the Micromedex Healthcare Series^[16]. The descriptions of the adverse reactions were obtained from two specific textbooks on the subject^[17-18]. Thus, each patient was assessed every day by means of an active or intensive search for all the reactions that he or she might come to present. The basis for this investigation was taken to be the list of drugs prescribed and the possible reactions that are most associated with these drugs.

The probability that a drug had a causal correlation with an ADR, assessed by the Naranjo algorithm ^[19], was classified as definite (score 9-10), probable (score 5-8), possible (score 1-4) or doubtful (score 0). Only definite and probable reactions were considered.

The reactions identified were classified as serious or not serious. Serious reactions were defined as those that put the patient's life at risk, prolonged the hospitalization, constituted the cause of the hospitalization, or were the determining factor in permanent or significant sequelae^[20]. The reactions were also classified as A or B according to their mechanism. Type A reactions, the reactions that are much commoner and more prevalent among the elderly, were the expected dose-dependent reactions that are related to the pharmacological effects of the medication itself. Type B reactions, the rarer reactions that are associated with high proportions of morbidity and mortality, did not depend on the dose or the known pharmacological properties of the medications, and were frequently immunomediated or presented a genetic basis^[21].

The drugs used were also classified as inappropriate for the elderly or not, according to the criteria developed by Beers and atualized in 2003 ^[22], which identify patterns of drug use that unnecessarily place older persons at risk of ADR. We considered in this study the inappropriate drugs independently of the diagnosis. It should be stressed that the present study was done in a public hospital with some limitations, so it was inevitable that some inappropriate drugs would be prescribed, because these were the only choice available in certain situations.

Statistical Analysis

A descriptive analysis was carried out with the aid, for quantitative variables, of average tables, standard deviations, minimum and maximum values and, for qualitative variables, of percentage tables and frequency distribution tables.

Comparisons among the averages were made according to the variance analysis techniques or t-Student test. Particular attention was paid to find out whether variances were equal or not and whether data were normal. Ratio comparison were made using chi-square test.

To determine risk factors for ADR events an adjustment in the multiple logistic regression model was required with the adoption on the stepwise method for selecting variables.

The program used was Minitab, version 14.0.

Results

Of the 736 patients hospitalized during the period of the study, 353 were excluded for the following reasons: 279 because they had been interned in other services within the hospital for a minimum of seven days before entering the internal medicine ward; 74 because the seriousness of their condition precluded the collection of data; 9 because they refused to participate in the study; 44 because of other reasons (patients who requested a transfer soon after admission, or who died within 48 hours of hospitalization, or could not be evaluated for other reasons). Of the remaining 330 patients, another 144 were excluded because they were not elderly. Thus, 186 patients remained in the study, and their characteristics are described in table I.

Up to 115 (61.8%) of the study population presented a total of 199 ADR, with an average of 1.73 adverse reactions per patient (minimum 1, maximum 8). The distribution of the reactions during the hospitalization period was as follows:

- 21 patients (11.3%): the ADR was the cause of the hospitalization (total number of ADR that were the cause of hospitalization: 22)
- 32 patients (17.2%): the ADR was present at the time of admission, but not as the cause (total number of non-causal ADR upon admission: 33)
- 86 patients (46.2%): ADR were presented during the course of the hospitalization (total number of ADR during hospitalization: 144).

By summing the patient numbers above, the total number of elderly patients is exceeded because 24 of them presented reactions that were classified in more than one situation.

Of the 199 reactions identified, 73 were considered to be serious (36.7%) and 126 not serious (63.3%), as described in Tables II and III. It is interesting to note that there are reactions that appear in both lists: the reason why each reaction was classified as serious or not serious depended on the definition cited above for serious reactions, and therefore depended on the context of each reaction.

With regard to the degree of probability according to Naranjo's scale, it was observed that 17 reactions (8.5%) were definite and 182 (91.5%) were probable. The type A reactions (dose-dependent) predominated (181 or 91.0%) over the type B reactions (18 or 9.0%).

In relation to their evolution, it was observed that 155 ADR (77.8%) improved or completely disappeared, while 21 (10.6%) extended the hospitalization and 7 (3.5%) led to death. The condition of the other 16 ADR (8.0%) remained

unaltered or had unknown evolution. As for the duration of hospitalization, it also has to be mentioned that it was significantly greater among the elderly patients who suffered adverse reactions (19.99 ± 14.18 days) in relation to the other elderly patients (10.41 ± 5.6 days) ($p < 0.000$).

The three most frequent reactions that caused hospitalization were digitalis toxicity, with five cases, corresponding to 22.7% of all ADR that were the cause of hospitalization, acute gastritis due to non-hormonal anti-inflammatory drugs and hypoglycemia due to the use of insulin or oral hypoglycemics (3 cases or 13.6% each). These three reactions together corresponded to 50% of the adverse reactions that caused hospitalization.

The reaction most constantly observed at the time of admission, independently of the cause of hospitalization, was hypokalemia due to diuretics, which was represented by four cases (12.1% of all ADR diagnosed at the time of admission).

Among the reactions presented during hospitalization, the most prevalent was also hypokalemia due to diuretics, which was responsible for 11.8% (17 cases) of ADR during hospitalization. This was followed by acute renal insufficiency due to antibiotics or captopril (11 cases or 7.6%), hypotension due to the use of antihypertensives and skin rashes due to antibiotics, acetylsalicylic acid or captopril (9 cases or 6.3% each).

The drugs most prescribed and the percentages of adverse reactions corresponding to each of these are listed in Table IV. It can be seen that captopril was the most prescribed drug (138 prescriptions), leading to ADR in 18.1% of these patients, such as hyperkalemia, postural hypotension, acute renal insufficiency,

coughing and skin rash. In Table IV the drugs indicated in boldface are precisely those that are considered inappropriate. Twenty-seven out of 115 patients with ADR (23.5%) were prescribed one of these inappropriate drugs. It should, however, be stressed that digoxin is taken to be inappropriate only when prescribed at doses of more than 0.125 mg/day, what happened in 71.3% of its prescription.

Analysis of the risk factors

The significance of the possible risk factors of age group, sex, schooling level attained, falls, alcohol use, ADL, MMSE, hepatic disease, renal disease, previous history of ADR, use of inappropriate drugs, number of drugs and number of diagnoses was assessed by means of adjustments to a multiple logistic regression model. The following factors showed a significant association with the presence of adverse reactions: number of drugs ($p = 0.004$), use of inappropriate drugs ($p = 0.016$) and number of diagnoses ($p = 0.017$). The *odds ratio* (OR) estimates obtained were: OR = 1.10 for the number of drugs (95% CI: 1.03-1.17); OR = 2.32 for the use of inappropriate drugs (95% CI: 1.17-4.58); and OR = 1.41 for the number of diagnoses (95% CI: 1.06-1.86). All risk factors evaluated are listed in table V.

Discussion

The main results of the present study are that 61% of the 186 elderly hospitalized patients presented at least one ADR and that almost a quarter of them had been prescribed a drug considered to be inappropriate for aged patients.

The most recent meta-analysis on hospitalizations due to ADR found in the literature is the work by Beijer and Blaey^[23], which evaluated 68 studies. Of these, 17

studies, all of which were observational, were directed exclusively towards the elderly. These 17 studies described 7553 hospitalizations of elderly patients, of whom 1251 ($16.6\% \pm 0.8\%$) had one adverse reaction as the cause of hospitalization, a result that is a little higher than the 11.3% observed in the present study. It should be noted that there are important differences between the data reported by different authors who have dedicated themselves to this subject, especially because some of them also included the possible adverse reactions, as well as the definite and probable ones. This was not done in the present study, in which the reactions classified as possible were excluded. The authors consulted who evaluated adverse reactions among elderly patients during their hospitalization found prevalences of 5.8 to 37.1%^[24-29], which were less than the corresponding rate of 46.2% found in the present study. However, the criterion utilized in the present study for membership of the elderly group was an age of 60 years or over, which is more appropriate for the Brazilian population. This differed from most other studies, which used a higher age criterion, i.e. 65 years and over. It is believed that this is one of the main explanations for the high prevalence of adverse reactions during hospitalization that were observed in the population of the present study. The type of methodology utilized, which was defined as an active search for adverse reactions, is another explanation. Another factor that is possibly associated with the high prevalence of adverse reactions during hospitalization in the present study may be the duration of such hospitalization (average of 16.33 ± 12.55 days). In fact, some authors have described a relationship between long hospital stays and the appearance of ADR^[24, 30-31]. There is also mention in the literature that the characteristics of the hospital and ward may influence the prevalence of adverse reactions^[32]. This probably occurred in

the present study, which was carried out in a hospital that has a small-sized intensive care unit. This leads indirectly to patients remaining in the ward when they are in a serious condition with several diseases and using several drugs. Such factors were shown to be determinants for the appearance of adverse reactions.

The finding that most reactions were of type A (91.0%), i.e. dose-dependent reactions, coincides with reports in the literature^[33-36]. Such reactions tend to occur in patients who are at the extremes of the dose-response curve relating to the pharmacological effect. This is precisely the situation of elderly patients, and this allows the conclusion that most of the reactions could have been predicted. This observation needs to be taken into account in the strategic planning of measures that could be applied in an attempt to avoid or reduce the incidence of adverse reactions.

It was also seen in this study that the ADR that were considered to be definite corresponded to only 8.5% of all reactions. In the literature consulted, this prevalence ranges from 4.6 to 11.8%^[24,37-38]. The big obstacle to proving an adverse reaction lies in the ethical difficulty of readministering a drug that had been suspended because it had caused a reaction. On the other hand, the readministration of a suspected drug, with the consequent reappearance of the reaction, is considered to be the most powerful diagnostic method than can be applied when there is the hypothesis of an adverse reaction^[7]. In practice, however, especially when dealing with serious reactions, this method is rarely utilized. Thus, the majority (91.5%) of the reactions observed in the present study were classified as probable.

It is believed that some drugs have greater propensity to cause adverse reactions than do others. Unfortunately, the drugs most commonly implicated in

adverse reactions are also the ones that are most prescribed for the elderly. Digoxin, for example, which was responsible in the present study for the adverse reaction that most frequently caused hospitalization, has been correlated with more than 20% of all adverse reactions occurring in hospitalized patients^[39]. In addition to digoxin, other drugs such as diuretics, enzyme converter inhibitors, antibiotics, hypoglycemiants and non-hormonal anti-inflammatories appear among the drugs most associated with adverse reactions in the elderly, according to various authors^[26,34,36,40]. All of these drugs were classified among the most prevalent causative agents in the present study. It was also found that the treatments of choice for the principal diagnoses presented by the population studied involved precisely the drugs that were most frequently described as the causes of adverse reactions.

The three risk factors that in the present study showed a significant association with the appearance of adverse drug reactions seem to have a very coherent relationship between each other. In fact, it is reasonable to expect that patients who present several diagnoses will need to receive various drugs, and it is exactly for this reason that they may have a greater risk of receiving a drug that is considered to be inappropriate. It is known that around 80% of the elderly present at least one chronic disease and, of these individuals, 40% present two or more diseases^[41]. In situations of decompensation of chronic diseases, hospitalization may be necessary. In the present study, there was an average of 3.0 active diagnoses per patient, among all the hospitalized elderly patients. This finding of the number of diagnoses as a predictor for adverse reactions coincides with reports from several authors^[6,24,42-44]. The five main diagnoses presented by the patients

studied were arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiac insufficiency, bronchopneumonia and ischemic encephalic vascular event, and these are all very common among the elderly. They were responsible for 50% of the diagnoses in the population studied and are diseases for which the administration of multiple drugs is normally frequent.

The use of multiple drugs has been the risk factor most consistently correlated with adverse reactions in the elderly. Such an association was also described by great part of the authors consulted^[6,24,26,28,33,45-53]. There is an exponential relationship between the number of drugs utilized and the probability of an adverse reaction, independent of the therapeutic class of these drugs and the patient's underlying disease^[36]. Another additional complication that is inherent to the use of multiple drugs is the risk of interactions between them^[3,54]. This possibility must always be put forward when an adverse reaction is suspected.

The presence of drugs that are considered to be inappropriate is deemed to be an important cause of adverse reactions among the elderly population^[55], and also a preventable cause of morbidity and mortality^[56]. Prescriptions are defined as inappropriate if there is a probability that that drug may lead to an undesirable consequence, especially adverse reactions. Lists of drugs that are considered to be inappropriate for the elderly, drawn up by means of consensus among specialists of recognized experience, started to appear in the literature from the beginning of the 1990s onwards^[56-58]. They are a tool of inestimable value for promoting the use of safe medications among the elderly. The present study drew on the Beers criteria, in their updated version of 2003^[22], for assessing the prevalence of the use of inappropriate drugs among the elderly patients studied. It is stressed that not all the

prescriptions for inappropriate drugs could have been avoided since, as already mentioned, these were the only choices available for the therapy for certain diseases. It was observed that 125 patients out of the whole sample, i.e. 67.2%, received drugs characterized as inappropriate, with an average of 1.27 inappropriate drugs per elderly patient. Furthermore, inappropriate drugs for aged population were prescribed in almost a quarter of the patients presenting an ADR. Thus, it was not surprising to observe that the use of inappropriate drug was a significant risk factor for the appearance of adverse reactions in the population studied. This leads to the belief that reducing the prescribing of such drugs could be a measure of great value in the control of the morbidity and mortality inherent to adverse reactions.

Conclusion

This study found great prevalence of adverse drug reactions among hospitalized elderly patients. Most were of type A, related to the pharmacological effects of the drugs themselves, and were therefore foreseeable. The drugs that were most associated with adverse reactions were characterized as those that were frequently utilized in the elderly population. The significant risk factors and predictors of adverse reactions were the number of diagnoses, the number of drugs and the use of inappropriate drugs. Careful observation of patients with these characteristics, together with the use of safer drugs, will probably have a fundamental role in the prevention of adverse reactions.

References

1. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, et al. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994 Sep; 51(18): 2268-72
2. Melmon KL. Preventable drug reactions -- causes and cures. *N Engl J Med* 1971 Jun; 284(24): 1361-8.
3. Lucas LM, Colley CA. Recognizing and reporting adverse drug reactions. *West J Med* 1991 Feb; 156: 172-5.
4. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reactions monitoring — cost and benefit considerations part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6 Suppl. 3: S71-S77.
5. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004 July; 329(7456): 15-9.
6. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002 Dec; 50(12): 1962-8.

7. World Health Organization. Adverse drug reactions in the elderly. In: *Drugs for the Elderly*. Copenhagen: WHO, 1989: 23-8.
8. Moore N, Lecointre D, Noblet C, et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998 Mar; 45(3):301-8.
9. Walker J, Wynne H. Review: the frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people. *Age Ageing* 1994 May; 23(3): 255-9.
10. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983 Dec; 31(12): 721-7.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov; 12(3): 189-98.
12. Herrera Jr E, Caramelli P, Silveira ASB, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002 Apr-Jun; 16(2): 103-8.
13. World Health Organization. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Report of a WHO scientific group on the epidemiology of aging. Geneva: WHO, 1984: 1-84. (Technical Report Series, n.706).

14. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. Principios de Epidemiología del Medicamento. Segunda edición. Barcelona: Masson, 1993: 219-231.
15. Dukes MNG, Aronson JK, editors. Meyler's Side Effects of Drugs. Fourteenth edition. New York: Elsevier Science, 2000.
16. Micromedex Healthcare Series (database on CDROM). Syracuse, USA: Thomson Micromedex: vols. 113 (July-Set 2002), 114 (Oct-Dec 2002), 115 (Jan-Mar 2003), 116 (Apr-Jun 2003), 117(July-Set 2003), 118 (Oct-Dec 2003), 119 (Jan-Mar 2004), 120 (Apr-Jun 2004).
17. Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editors. Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions. Fifth edition. London: Chapman & Hall Medical, 1998.
18. Bénichou C, editor. Adverse Drug Reactions. A Practical Guide to Diagnosis and Management. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1994.
19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981 Aug; 30 (2): 239-45.
20. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet 2000 Oct; 356(9237):1255-9.
21. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. Drug Saf 2000 Jun; 22(6): 415-23.

22. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003 Dec; 163(22): 2716-24.
23. Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002; 24(2): 46-54.
24. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, et al. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc* 1991 Nov; 39(11): 1093-9.
25. van Kraaij DJW, Haagsma CJ, Go IH, et al. Drug use and adverse drug reactions in 105 elderly patients admitted to a general medical ward. *Neth J Med* 1994 May; 44(5): 166-73.
26. González-Martín G, Yáñez LC, Valenzuela EA. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes geriátricos hospitalizados. Estudio prospectivo. *Rev Méd Chile* 1997 Oct; 125(10): 1129-36.
27. von Renteln-Kruse, W. Does frailty predispose to adverse drug reactions in older patients? (letter). *Age Ageing* 2000 Sep; 29(5): 461-2.
28. Leach S, Roy SS. Adverse drug reactions: an investigation on an acute geriatric ward. *Age Ageing* 1986 Jul; 15(4): 241-6.

29. Somers A, Petrovic M, Robays H, et al. Reporting adverse drug reactions on a geriatric ward: a pilot project. *Eur J Clin Pharmacol* 2003 Feb; 58(10): 707-14.
30. May FE, Fuller S, Stewart RB. Drug use and adverse drug reactions prior to and during hospitalization. *J Am Pharm Assoc* 1977 Sep; 17(9): 560-8.
31. Klein U, Klein M, Sturm H, et al. The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. *Int J Clin Pharmacol* 1976; 13(3): 187-95.
32. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200-05.
33. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991 Nov; 266(20): 2847-51.
34. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 121-6.
35. Denham MJ. Adverse drug reactions. *Br Med Bull* 1990 Jan; 46(1): 53-62.
36. Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, et al. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs Aging* 1999 Feb; 14(2): 141-52.
37. Gholami K, Shalviri G. Factors associated with preventability, predictability and severity of adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1999 Feb; 33(2): 236-40.

38. Hurwitz N, Wade OL. Intensive hospital monitoring of adverse reaction to drugs. *Br Med J* 1969 Mar; 1(643): 531-6.
39. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I: sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc* 1988 Feb; 36(2): 142-9.
40. Hutchinson TA, Flegel KM, Kramer MS, et al. Frequency, severity and risk factors for adverse drug reactions in adult-outpatients: a prospective study. *J Chron Dis* 1986; 39(7): 533-42.
41. Michocki RJ, Lamy PP. A "risk" approach to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc* 1988 Jan; 36(1): 79-81.
42. Schneider JK, Mion LC, Frengley JD. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am J Hosp Pharm* 1992 Jan; 49(1): 90-6.
43. Veehof LJG, Stewart RE, Meyboom B, et al. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999 Sep; 55(7): 533-6.
44. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, et al. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988 Dec; 36(12): 1092-8.
45. Naranjo CA, Ruiz I, Busto U, et al. Un estudio prospectivo de farmacovigilancia en el hospital clinico de la Universidad de Chile. *Rev Méd Chile* 1978 Mar; 106(3): 176-81.

46. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 Jan-Feb; 11(1): 65-72.
47. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001 May-Jun; 31(4): 199-205.
48. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, et al. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol* 2000 May; 56(2): 181-6.
49. Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, et al. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust* 1998 Apr; 168(8): 405-8.
50. Wu WK, Pantaleo N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. *Am J Health-Syst Pharm* 2003 Feb; 60(3): 253-9.
51. Levy M, Lipshitz M, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Am J Med Sci* 1979 Jan-Feb; 277(1): 49-56.
52. Courtman BJ, Stallings SB. Characterization of drug-related problems in elderly patients on admission to a medical ward. *Can J Hosp Pharm* 1995 Jun; 48(3): 161-6.
53. Mannesse CK, Derkx FH, Ridder MAJ, et al. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000 Jan; 29(1): 35-9.

54. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, et al. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother* 2002 Nov; 36(1): 1675-81.
55. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, et al. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992 Jul; 21(4): 294-300.
56. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156(3): 385-91.
57. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997 Jul; 157(14): 1531-6.
58. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication used in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991 Sep; 151(9): 1825-32.

Table I. Principal characteristics of the elderly population studied (n = 186)

Characteristic	Value
age (average $\pm$ SD)	73.66 $\pm$ 9.15 (minimum 60, maximum 105)
female sex (%)	55.9
alcohol habit (%)	13.4
falls (%)	34.4
history of previous adverse reaction (%)	68.3
number of diagnosis (average $\pm$ SD)	3.0 $\pm$ 1.24 (minimum 1, maximum 8)
number of drugs (average $\pm$ SD)	10.9 $\pm$ 5.93 (minimum 1, maximum 31)
number of inappropriate drugs (average $\pm$ SD)	1.27 $\pm$ 1.23 (minimum 0, maximum 5)
dependent patients (%) according to the Katz index	30.11
duration of hospitalization (days)	16.33 $\pm$ 12.55 (minimum 2, maximum 72)
number of years of schooling (%)	greatest percentage (38.7) was for the group with 1 to 3 years of schooling
alteration in the Mini Mental State Examination (%)	78.5
most frequent active diagnoses:	
arterial hypertension (%)	21.1
diabetes mellitus (%)	9.6
cardiac insufficiency (%)	8.9
bronchopneumonia (%)	6.7
ischemic encephalic vascular event (%)	4.3
chronic obstructive pulmonary disease (%)	3.6

Table II. Reactions that were considered to be serious

Adverse reaction	Frequency	Percentage (%)
acute renal insufficiency	13	17.8
hyperkalemia	7	9.6
postural hypotension	6	8.2
digitalis toxicity	5	6.8
acute atrial fibrillation	4	5.5
digestive hemorrhage	4	5.5
hipoglycemia	4	5.5
gastritis	3	4.1
dehydration	2	2.7
diarrhea	2	2.7
paroxystic supraventricular tachycardia	2	2.7
others	21	28.7
Total	73	100.0

Table III. Reactions that were considered to be not serious

Adverse reaction	Frequency	Percentage (%)
hypokalemia	21	16.7
skin rash	10	7.9
hypotension	9	7.1
somnolence	9	7.1
epigastralgia	7	5.6
dehydration	6	4.8
diarrhea	6	4.8
vomiting	6	4.8
hypoglycemia	5	4.0
hyperglycemia	4	3.2
nausea	4	3.2
coughing	4	3.2
grade 1 atrioventricular blockage	3	2.4
headache	3	2.4
others	29	23.0
Total	126	100.0

Table IV. Frequency of use of the medications that were most prescribed

Medication (inappropriate in boldface)	Number and percentages of patients that used the medication and number and percentages of those with ADR			
Medication name	No	%	Yes	%
captopril	138	74.19	25	18.1
acetylsalicylic acid	108	58.6	12	11.1
furosemide	95	51.08	24	25.3
heparin	93	50.00	3	3.23
ranitidine	79	42.47	0	0.00
ceftriaxone	77	41.4	8	10.4
ipratropium bromide	73	39.25	0	0.00
fenoterol	70	37.63	10	14.3
dipyrrone	62	33.3	0	0.00
diazepam	48	25.81	5	10.4
regular insulin	46	24.73	3	6.5
omeprazole	46	24.73	1	2.2
spironolactone	45	24.19	3	6.7
digoxin	43	23.12	8*	18.6
potassium chloride	41	22.04	0	0.00
metoclopramide	37	19.89	0	0.00
aminophylline	36	19.35	8	22.2
deslanoside	36	19.35	1	2.8
ciprofloxacin	35	18.82	5	14.3
propranolol	35	18.82	5	14.3
hydrochlorothiazide	34	18.28	3	8.8
isosorbide mononitrate	33	17.74	3	9.1
amiodarone	32	17.2	3	9.4
glibenclamide	32	17.2	4	12.5
hydrocortisone	31	16.67	12	38.7
propatylnitrate	31	16.67	1	3.2
clindamycin	27	14.52	2	7.4
chlortalidone	26	13.98	7	26.9
erythromycin	24	12.9	4	16.7
NPH insulin	24	12.9	4	16.7
nifedipine	24	12.9	2	8.3
enoxaparin	23	12.3	0	0.00
methyldopa	20	10.75	4	20.0
cimetidine	15	8.06	1	6.7
promethazine	8	4.30	2	25.00
chlorpropamide	7	3.76	0	0.00
fluoxetine	7	3.76	0	0.00
amitriptyline	5	2.69	1	20.00
dexchlorpheniramine	5	2.69	0	0.00
clonazepam	4	2.15	0	0.00
meperidine	4	2.15	0	0.00
mineral oil	2	1.08	0	0.00
tenoxicam	2	1.08	1	50.0
nitrofurantoin	1	0.54	1	100.00
oxibutinine	1	0.54	0	0.00

* of the 8 patients with ADR to digoxin, 7 used it at doses greater than 0.125mg/day

Table V. Analysis of the risk factors implicated with ADR (risk factors significant in boldface)

Variable	<i>Odds ratio</i>	95% confidence interval for the <i>odds ratio</i>	
		Lower limit	Upper limit
Sex	0.47	0.21	1.04
Number of drugs	1.10	1.03	1.17
Schooling: 1 to 3 years	1.49	0.64	3.46
Schooling: 4 to 7 years	1.95	0.78	4.88
Schooling: more than 7 years	3.58	0.49	26.03
ADL	1.31	0.60	2.88
Normal MMSE	0.79	0.32	1.99
Falls	1.04	0.49	2.17
Alcohol use	0.32	0.10	1.01
Previous history	0.92	0.44	1.93
Use of inappropriate drugs	2.32	1.17	4.58
Number of diagnoses	1.41	1.06	1.86
Hepatic disease	1.91	0.35	10.35
Renal disease	1.30	0.37	4.58
Age group: 70 to 79 years	1.26	0.54	2.92
Age group: 80 years or over	1.25	0.45	3.47